

Neutrale und phenolische Steroide
bei schwangeren Frauen vor und unter
der Behandlung mit Betamethason

Hans Werner Zwermann

*Diss. München
1964*





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. J. Zander

NEUTRALE UND PHENOLISCHE STEROIDE BEI SCHWANGEREN FRAUEN
VOR UND UNTER DER BEHANDLUNG MIT BETAMETHASON

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Werner Zwermann
aus
Stockdorf

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Goebel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.3.1984

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

A.	EINLEITUNG	5
B.	MATERIAL UND METHODE	7
1.	Untersuchungsgut	7
2.	Material und Methodik der radioimmunologischen Bestimmung von unkonjugiertem Cortisol im Serum	7
3.	Material und Methodik der radioimmunologischen Bestimmung von unkonjugiertem Östron, Östradiol-17β und Östriol im Serum...	9
4.	Material und Methodik der radioimmunologischen Bestimmung von Progesteron im Serum	10
5.	Material und Methodik der radioimmunologischen Bestimmung von 16α-DHEA im Serum	12
C.	ERGEBNISSE	14
1.	Rechnerische Auswertung der bei der Durchführung der Assays ermittelten Daten	14
2.	Präzision der Meßverfahren	14
3.	Häufigkeit des Einsatzes der Glucocorticoidprophylaxe zur Verhütung bzw. Abschwächung des Atemnotsyndroms bei Früh- geborenen; Frequenz und Verlauf der aufgetretenen Atem- insuffizienz	17
4.	Konzentrationsverlauf von unkonjugiertem Östron, Östradiol-17β, Östriol, Progesteron, Cortisol und 16α-DHEA im materalen peripheren Venenblut unter Glucocorticoidprophylaxe bei 9 Risikoschwangerschaften	33
5.	Auswirkungen einer Cortisondauermedikation, im vorliegenden Fall wegen schweren Asthmas, auf die materalen Serumkonzen- trationen von Progesteron, Cortisol, 16α-DHEA, Östron, Östradiol-17β und Östriol	33
D.	DISKUSSION.....	36
E.	ZUSAMMENFASSUNG	48
F.	LITERATUR	53

A. E I N L E I T U N G

Seitdem durch die Arbeit von LIGGINS (60) 1972 die Glucocorticoidprophylaxe zur Minderung der Inzidenz und Ausprägung des Membransyndroms bei Frühgeborenen inaugurirt wurde, hat sich in den folgenden Jahren die Anwendung von Glucocorticoiden zur Reifungsbeschleunigung der fetalen Lunge weltweit durchgesetzt.

Bereits 1929 war durch v.NEERGAARD (74) in Zürich beobachtet worden, daß nur ein Drittel der Atemarbeit zur Überwindung der Gewebespannung, dagegen zwei Drittel zur Überwindung der Oberflächenspannung aufgewendet werden müssen. Damit wurde erstmalig die Hypothese der Existenz einer oberflächenaktiven Substanz in der Lunge aufgestellt. Doch erst 1946 wurde diese durch THANNHAUSER (100) in der Alveolarflüssigkeit nachgewiesen und als oberflächenwirksamer Bestandteil Dipalmityl-Lecithin isoliert.

Klinische Relevanz erlangten diese Entdeckungen, als AVERY und MEAD (2) im Lungensekret an Atemnotsyndrom verstorbener Neugeborener deutlich erhöhte Oberflächenspannungswerte fanden und mit weiteren Arbeitsgruppen um GLUCK (30,31) und CLEMENTS (12) ein Defizit an oberflächenaktiver Substanz - auch als Surfactant oder Anti-Atelektasefaktor bezeichnet - für diese schwere Atemstörung verantwortlich machten.

Bei den Versuchen an Schafen, durch intrafetale Infusion von ACTH und Glucocorticoiden vorzeitig Wehen zu induzieren, beobachtete LIGGINS eine höhere Überlebensrate der unreif geborenen Lämmer, deren pathologische Untersuchung eine Alveolarstabilität wie bei reifen Lungen ergab (59). Weitere tierexperimentelle Untersuchungen an Kaninchen und Lämmern durch DE LEMOS (13), WANG (108), TAEUSCH (95), KOTAS und AVERY (50) dienten als Grundlage für die antepartale Anwendung von Glucocorticoiden zur Prophylaxe des Atemnotsyndroms frühgeborener Kinder in einem kontrollierten Versuch erstmals durch LIGGINS (60) 1972.

FARREL und ZACHMANN (20, 21, 111) konnten zeigen, daß die akzellerierte Lungenreife durch vermehrte Surfactantsynthese nach vorzeitiger Induktion des Enzyms Cholin-Phosphotransferase erfolgt.

Gravierende Nebenwirkungen der pränatalen Glucocorticoidtherapie, wie fetale Wachstumsretardierung (19, 81, 91, 96), neurologische Veränderungen und Mißbildungen (4, 36), intrauterines Absterben von Schaffeten (39), vorzeitige Weheninduktion (26, 59) und verstärkte Infektanfälligkeit (82, 109), die im Tierversuch und nach höheren, längerdauernden Dosierungen auftraten, sind bei der prophylaktischen Kurzzeitanwendung nicht zu

erwarten und auch bisher nicht beobachtet worden (38,79). Die Auswirkungen der Glucocorticoidapplikation auf die Regulation der Steroidhormonsynthese sind aber noch nicht in vollem Ausmaß geklärt.

In der I. Universitäts-Frauenklinik München wurde die Prophylaxe mit Glucocorticoiden seit dem Jahre 1975 in zunehmendem Maße angewendet. In dieser Arbeit sind die klinischen Erfahrungen mit der Anwendung dieser Prophylaxe im Folgenden behandelt; darüber hinaus werden die Auswirkungen der Kurz- (Prophylaxe des Atemnotsyndroms) und Langzeit- (asthmatische Schwangere) Glucocorticoidmedikation auf den mütterlichen Steroidhaushalt und auf die fetoplazentare Einheit aufgezeigt.

B. MATERIAL UND METHODE

1. Untersuchungsgut

Bei 9 Risikoschwangeren, die Glucocorticoide zur Atemnotsyndromprophylaxe erhalten hatten, wurde vor, während und nach der Betamethasongabe, wenn möglich täglich zwischen 8 und 10 Uhr, Venenblut entnommen.

Nach vorausgegangener Glucocorticoidlangzeitmedikation im Fall einer, an Asthma leidenden Schwangeren erfolgten kurzfristige Blutentnahmen, insbesondere während des Dehydroepiandrosteron- und anschließend des Dehydroepiandrosteron-Sulfat-Belastungstests.

Soweit möglich wurde fetales Blut unmittelbar nach der Geburt aus einem möglichst großen, durch entsprechendes Abnabeln erhaltenen Nabelschnursegment gewonnen. Getrennt wurden zuerst, mittels eines eingeführten Katheters, die Umbilikalvene entleert und anschließend die Umbilikalarterien punktiert. Nach Ausstoßung der Plazenta wurde an der materalen Seite der Plazentaoberfläche das Retroplazentalblut mit einer Einmalspritze (oder Nadel) abgesaugt.

Die Blutproben wurden nach der Gerinnung zentrifugiert, und das Serum nach dem Dekantieren bei -20°C bis zum Gebrauch aufbewahrt.

2. Material und Methodik der radioimmunologischen Bestimmung von unkonjugiertem Cortisol im Serum.

2.1. Antiserumlösung

Antiserum gegen Cortisol wurde durch Immunisierung von Kaninchen mit Cortisol-C3-BSA-Konjugat als Antigen gewonnen.

Die zunächst in Phosphatpuffer (pH 7,2) vorliegende Antiserumlösung wird mit Essigsäurepuffer (pH 3,9) weiter verdünnt. Bei der gewählten Konzentration (0,3%) werden von 0,1 ml der Antiserumlösung 45-60% des eingesetzten radioaktiven Cortisols in Abwesenheit von nicht markiertem Cortisol gebunden.

2.2. ^3H -Cortisol-Standardlösung

^3H -Cortisol (spez. Aktivität 91 Ci/mmol) wird nach Reinigung quantitativ aufgenommen, auf 50 ml mit einem Benzol/Äthanol-Gemisch (9:1) aufgefüllt und bei -20°C für den Gebrauch bereit gehalten.

Aus dieser Stammlösung werden zur Herstellung der radioaktiven Standardlösung 1,5 ml ($=30 \text{ ng} = 7532580 \text{ cpm}$) unter einem Stickstoffstrom eingedampft. Der Trockenrückstand wird mit 100 ml Essigsäurepuffer aufgenommen, über Nacht stehen gelassen und bei 4°C aufbewahrt. Von dieser ^3H -Cortisol-Standardlösung werden 0,2 ml in jeden Ansatz pipettiert (etwa 15 000 cpm).

2.3. Essigsäurepufferlösung

20 ml Konzentrierte Essigsäure (96%) wird mit 5N Natronlauge (NaOH) auf pH 3,9 auftitriert und mit "aqua pro injectione" ad 500 ml aufgefüllt.

2.4. Dextran-Kohle-Suspension

In 100 ml Phosphatpuffer werden 0,5 g Kohle und 0,05 g Dextran gelöst. Die Suspension wird ständig bei 40°C gerührt.

2.5. "gestripptes"(=cortisolfreies) Serum

20 ml gepooltes Schwangerenserum (35.-40. SSW) werden nach Zugabe von 0,2 g Kohle 2 Stunden lang gerührt und anschließend durch Zentrifugieren wieder getrennt. Durch vorheriges Zufügen von markiertem Cortisol wird die Entfernung des Cortisols aus dem Oberstand überprüft.

2.6. Szintillationslösung

100 g PPO (2,5-Diphenyloxazol) und 1,25 g PoPoP (1,4-bis -2- (4-methyl-5-phenyloxazolyl)benzol) werden in 1 l Toluol gelöst. 42 ml dieser Lösung und 117 ml Bio-Solv werden 1 l Toluol zugegeben. Jedem Szintillationsgläschen werden 15 ml dieser Lösung zugesetzt.

2.7. Probenaufbereitung

0,05 ml Serum werden mit 0,7 ml "aqua pro injectione" versetzt. 0,05 ml dieser Verdünnung (1:14) werden zur radioimmunologischen Bestimmung in Plastikreaktionsgefäße pipettiert.

2.8. Radioimmunologische Methode

Zur Erstellung der Standardkurve als Bezugssystem für die radioimmunologische Bestimmung werden folgende Werte benötigt: Leerwert, Wert der Bindungskapazität sowie 6 bekannte Konzentrationen von 0,05 - 2 ng Cortisol in 0,8 ml Essigsäurepufferlösung.

Von den verdünnten Serumproben werden jeweils 0,05 ml in Plastikreaktionsgefäße pipettiert. Die gleiche Menge gestripptes Serum wird den Proben der Standardkurve zugesetzt. Anschließend wird allen Proben 0,2 ml der ³H-Cortisol-Standardlösung und mit Ausnahme des Leerwertes 0,1 ml Anti-Cortisol-C3-Konjugat-Antiserumverdünnung zugegeben. Ein einheitliches Endvolumen von 1,2 ml in jedem Ansatz wird durch entsprechende Pufferzugabe erreicht. Die Reaktionsgefäße werden 1 Minute geschüttelt und je 30 Minuten bei Zimmertemperatur und im Eisbad inkubiert. Durch Zufügen von 0,1 ml Kohle-Dextran-Suspension wird das freie vom antikörpergebundenen Cortisol getrennt. Nach kurzem Schütteln werden die Proben nochmals

15 Minuten im Eisbad belassen und anschließend 1 Minute zentrifugiert (10000 - 15000 g). 1 ml des Überstands wird in die Szintillationsgläschen pipettiert und die darin enthaltene Aktivität nach Vermischen mit 15 ml Szintillationslösung im Flüssigkeitsszintillator gemessen.

3. Material und Methodik der radioimmunologischen Bestimmung von unkonjugiertem Östron, Östradiol-17 β und Östriol im Serum

3. 1. Antiserumlösungen

Für die radioimmunologische Bestimmung von unkonjugiertem Östron (Ö_1), Östradiol-17 β (Ö_2) und Östriol (Ö_3) im Serum wird spezifisches Anti-Östron-, Anti-Östradiol-17 β - und Anti-Östriol-C6-Konjugat-Antiserum eingesetzt (54). Die Konzentration der Antiserumlösungen wird so gewählt, daß jeweils die Bildungskapazität für den Östron-, bzw. Östradiol-17 β -, bzw. Östriol-Tracer in Abwesenheit von nicht markiertem Ö_1 , bzw. Ö_2 , bzw. Ö_3 zwischen 45 und 60 % liegt.

3. 2. Phosphatpufferlösung mit Albuminzusatz

Der Ansatz wird in einer 1/15 M Phosphatpufferlösung (pH 7,2) ausgeführt. Zur Herstellung des Puffers werden 8,356 g Na_2HPO_4 (di-Natriumhydrogenphosphat), 2,686 g KH_2PO_4 (Kaliumdihydrogenphosphat) und 0,325 g NaN_3 (Natriumazid) in 1 l "aqua pro injectione" gelöst und anschließend 1 g Rinderserumalbumin zugefügt.

3. 3. ^3H -Östron-, ^3H -Östradiol-17 β - und ^3H -Östriol-Standardlösungen

Die gelieferten radioaktiven Substanzen ^3H -Östron (spez. Aktivität: 103 Ci/mmol) und ^3H -Östriol (spez. Aktivität: 95,6 Ci/mmol) werden quantitativ in einen 100 ml-Meßkolben übergeführt, mit einem Benzol/Xthanol-Gemisch (8:2) aufgefüllt und bei -20°C aufbewahrt.

Zur Herstellung der radioaktiven Standardlösung werden davon 1,2 ml ^3H -Östron (=16 ng ^3H -Östron=5735040 cpm) und jeweils 0,7 ml ^3H -Östradiol-17 β (=21 ng ^3H -Östradiol-17 β = 5108500 cpm), bzw. 0,7 ml ^3H -Östriol (= 21 ng ^3H -Östriol = 21 ng ^3H -Östriol = 5172300 cpm) unter einem Stickstoffstrom eingedampft.

Der Trockenrückstand wird in je 100,00 ml Phosphatpufferlösung aufgenommen, über Nacht stehen gelassen und bis zum Gebrauch im Kühlschrank aufbewahrt.

Von diesen radioaktiven Standardlösungen werden 0,20 ml (^3H - Ö_1 : etwa 12000 cpm; ^3H - Ö_2 : etwa 10000 cpm; ^3H - Ö_3 : etwa 10000 cpm) in jeden Ansatz pipettiert.

3. 4. Dextran - Kohle - Suspension

Siehe 2.4.

3. 5. Szintillationslösung

Siehe 2.6.

3. 6. Probenaufbereitung

0,2 ml Serum werden in 15 ml Zentrifugengläser pipettiert. Durch Zusatz von 0,80 ml "aqua pro injectione" entsteht ein Endvolumen von 1 ml. Es folgt eine viermalige Extraktion mit je 5 ml Äther. Die wässrige Phase wird jeweils in einem Methanol/Trockeneisgemisch (etwa -70°C) vereist. Die Ätherextrakte werden nach dem Dekantieren im Vakuum-Trockenschrank bei 45°C eingedampft. Der Trockenrückstand wird in 2 ml Phosphatpufferlösung (pH 7,2) aufgenommen, 15 Minuten geschüttelt und anschließend in Plastikreaktionsgefäße übergeführt.

3. 7. Radioimmunologische Methode

Die Reaktionsgefäße enthalten zur Erstellung der Standardkurve 0,02 - 2 ng Östron, Östradiol-17 β bzw. Östriol in 0,8 ml Phosphatpufferlösung, oder im Fall von Bindungskapazität und Leerwert nur Pufferlösung, zur radioimmunologischen Bestimmung, 0,1 ml der aufbereiteten Proben. Anschließend wird allen Ansätzen 0,2 ml ^3H -Ö₁, ^3H -Ö₂ bzw. ^3H -Ö₃-Standardlösung und mit Ausnahme des Leerwertes 0,1 ml der entsprechenden Antiserumlösungsverdünnung zugesetzt. Durch entsprechenden Pufferzusatz werden gleiche Endvolumina erreicht. Die Reaktionsgefäße werden 1 Minute geschüttelt und jeweils 30 Minuten bei Zimmertemperatur und im Eisbad inkubiert. Danach erfolgt die Trennung von freiem und antikörpergebundenem Steroid durch Zugabe von 0,1 ml Kohle-Dextran-Suspension, 15 minütiger Inkubation im Eisbad und anschließender Zentrifugation (10000 - 15000 g). In 1 ml des Oberstandes wird nach Vermischen mit 15 ml Szintillationslösung im Flüssigkeitsszintillator die Aktivität bestimmt.

4. Material und Methodik der radioimmunologischen Bestimmung von Progesteron im Serum

4. 1. Antiserumlösung

Das Anti-11-OH-Progesteron-Hemisuccinat-BSA-Antiserum wird mit Phosphatpufferlösung soweit verdünnt, daß 0,1 ml der Antiserumlösung zwischen 45 und 60 % des eingesetzten radioaktiven Progesterons in Anwesenheit von nicht markiertem Progesteron binden.

4. 2. Phosphatpufferlösung mit Albuminzusatz

Siehe 3.2.

4. 3. ^3H -Progesteron-Standardlösung

^3H -Progesteron (spez. Aktivität: $103,7 \text{ Ci/mmol}$) wird gereinigt, quantitativ in einen Meßkolben übergeführt und mit Äthanol p.a. auf 50 ml aufgefüllt.

1,7 ml dieser Stammlösung, die bei -20°C aufbewahrt wird, werden zur Herstellung der Standardlösung eingedampft. Der Trockenrückstand wird mit 100 ml Phosphatpufferlösung aufgenommen (über Nacht stehen gelassen) und davon 0,2 ml (= 26 ng ^3H -Progesteron, etwa 15000 cpm) in jeden Inkubationsansatz pipettiert.

4. 4. Dextran-Kohle-Suspension

s. 2.4.

4. 5. Szintillationslösung

s. 2.6.

4. 6. Probenaufbereitung

Von den unter 3.6. beschriebenen Ätherextrakten, die mit 2 ml Phosphatpufferlösung aufgenommen wurden, werden je 0,1 ml entnommen und mit 0,4 ml Phosphatpuffer verdünnt. Für jeden Probenansatz werden 0,1 ml dieser Lösung verwendet.

4. 7. Radioimmunologische Methode

Den Reaktionsgefäßen, die entweder zur Bestimmung der Standardkurve 0,02 - 1 ng Progesteron in 0,8 ml Phosphatpuffer, nur Pufferlösung zur Bestimmung von Bindungskapazität und Leerwert oder zur radioimmunologischen Analyse 0,1 ml der aufbereiteten Proben und 0,7 ml Phosphatpuffer enthalten, werden 0,2 ml ^3H -Progesteron-Standardlösung und, mit Ausnahme des Leerwertes, 0,1 ml der Anti-Progesteron-Antiserumverdünnung zugesetzt.

Nach 1-minütigem Schütteln, je 30 Minuten Inkubation bei Zimmertemperatur und im Eisbad und Zugabe von 0,1 ml Dextran-Kohle-Suspension wird freies Progesteron absorbiert. Nach nochmaliger Inkubation für 15 Minuten und Zentrifugation wird die Aktivität in 1 ml des Überstandes nach Zufügen von Szintillationslösung im Szintillationszähler gemessen.

5. Material und Methodik der radioimmunologischen Bestimmung von 16α -Dehydro-epiandrosteron (16α -DHEA) im Serum

5. 1. Antiserumlösung

Lyophilisiertes Anti- 16α -DHEA-Antiserum (das Antiserum wurde uns freundlicherweise von Dr. G.E. Abraham, Torrance, Kalifornien, zur Verfügung gestellt) wird mit 2 ml "aqua pro injectione" aufgelöst und mit Gelatine-Phosphatpuffer soweit verdünnt, bis die Bindungskapazität für das eingesetzte radioaktive 16α -DHEA bei Abwesenheit von nicht markierten 16α -DHEA 45 - 50 % beträgt.

5. 2. Gelatine-Phosphatpuffer

10,86 g di-Natriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4), 5,4 g Natriumdihydrogenphosphat (NaH_2PO_4), 1,0 g Natriumazid (NaN_3) und 9,0 g Natriumchlorid (NaCl) werden in 1 l "aqua pro injectione" gelöst.

Der Pufferlösung werden 1 g Gelatine zugesetzt.

5. 3. ^3H - 16α -DHEA-Standardlösung

^3H - 16α -DHEA (spez. Aktivität: 71 Ci/mmol) wird nach Reinigung in 100 ml Benzol/Methanol-Gemisch (95:5) aufgenommen. Zur Herstellung einer methanolischen ^3H - 16α -DHEA-Lösung für den internen Standard werden 0,27 ml der Stammlösung eingedampft und der Trockenrückstand mit 50 ml Methanol gelöst (Aktivität: ca. 1000 cpm/0,1 ml). Für den Inkubationsansatz werden 2,7 ml der Stammlösung eingedampft und mit 50 ml Gelatine-Phosphatpuffer (über Nacht) aufgenommen. Von dieser Standardlösung werden 0,1 ml (etwa 1000 cpm) in jeden Ansatz pipettiert.

5. 4. Kohle-Dextran-Suspension

Siehe 2.4.

5.5. Szintillationslösung

Siehe 2.6.

5. 6. Probenaufbereitung

In 15 ml Zentrifugengläser werden je 0,1 ml (=ca. 1000 cpm) der Methanol- ^3H - 16α -DHEA-Lösung als mitzuführender interner Standard eingedampft und entweder 1 ml "aqua pro injectione" (Leerwert) oder 0,5 ml "aqua pro injectione" und 0,5 ml Serum pipettiert. Jede Probe (und der Leerwert) werden jeweils dreimal mit 5 ml

Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Trockeneis eingefroren, die Ätherextrakte dekantiert und eingedampft. Der Trockenrückstand wird mit 1 ml Benzol/Methanol-Gemisch (95:5) aufgenommen und auf mit Sephadex LH 20 (vorher über Nacht mit Benzol/Methanol-Gemisch aufquellen lassen) gefüllte Chromatographiesäulchen (Füllhöhe 5 cm, Ø 0,8 cm) übertragen. Mit 5 ml Benzol/Methanol (95:5) wird eluiert. Die ersten 4 ml werden verworfen, die folgenden 2 ml aufgefangen, eingedampft und der Trockenrückstand mit 1,5 ml Gelatine-Phosphatpuffer gelöst. 0,5 ml dieser Lösung werden für die Bestimmung des internen Standards entnommen, weitere 0,5 ml in die für den Assay vorbereiteten Reaktionsgefäße pipettiert.

5. 7. Radioimmunologische Methode

Den Reaktionsgefäßen, die entweder 0,01 - 0,5 ng 16α -DHEA in 0,5 ml Gelatine-Phosphatpuffer (zur Erstellung der Standardkurve), nur Pufferlösung (zur Ermittlung des Leerwertes und der Bindungskapazität) oder 0,5 ml der aufbereiteten Probenextrakte enthalten, werden 0,1 ml der ^3H - 16α -DHEA Standardlösung (etwa 10000 cpm) und, ausgenommen der Leerwert, 0,1 ml der Anti- 16α -DHEA-Antiserumverdünnung zugesetzt. Durch entsprechende Pufferzugabe wird ein einheitliches Gesamtvolumen erreicht. Nach kurzem Schütteln wird 1 Stunde bei 0°C inkubiert, dann 0,1 ml Dextran-Kohle-Suspension zugefügt, nochmals 20 Minuten inkubiert und anschließend 2 Minuten bei 15000 g zentrifugiert. 0,7 ml des Oberstandes werden in Szintillationsgläschen pipettiert und nach Zusatz von Szintillationslösung ebenso wie die Proben des internen Standards im Szintillationszähler gemessen.

Diese ausgedruckten Meßwerte des internen Standards werden jeweils auf die Radioaktivität des ^3H - 16α -DHEA (ca. 1000 cpm entsprechend 100 %), das vor der Extraktion eingesetzt wurde, bezogen. Folglich stellen die bei der rechnerischen Auswertung zunächst erhaltenen Ergebnisse der einzelnen Proben nur den prozentualen Anteil dar, den auch der jeweilige interne Standard ergibt. Die erforderliche Umrechnung auf 100 % erbringt die endgültigen, um den Verlust der Aufarbeitung korrigierten Werte.

C. ERGEBNISSE

1. Rechnerische Auswertung der bei den radioimmunologischen Bestimmungen ermittelten Daten

Die Auswertung erfolgte mit einem RIA-Programm, das für den Wang 2200 B mit 2202 Plotter geschrieben wurde.

Zur Erstellung der Standardkurven wird nach Abzug des Leerwertes von den Meßwerten der Standardkonzentrationen und der Bindungskapazität als mathematisches Auswertverfahren die Lineare Regression nach Logit-Log Transformation ($\text{Log}(B/B_0 \times 100 / (100 - B/B_0 \times 100))$) (B = gebundene Aktivität, B_0 = gebundene Aktivität der Bindungskapazität) gegen Log (Konzentration) angewendet.

Bei der Berechnung der Ergebnisse der radioimmunologischen Bestimmungen müssen Verdünnungen und eingesetzte Serummen gen berücksichtigt werden. Durch Eingabe eines Faktors (300 für Cortisol, 100 für Ö_1 , Ö_2 , Ö_3 , 500 für Progesteron und 8 für 16α -DHEA) in den Rechner wird die Steroidkonzentration bezogen auf 1 ml Serum ausgedruckt.

Die radioimmunologische Bestimmung einer Standard- oder Serumprobe wird wiederholt wenn der mittlere relative Fehler die selbstgesetzte Grenze von 8 % überschreitet.

2. Präzision der Meßverfahren

Für die Berechnung der Interassayvarianz wurde in jeder Analysenserie eine Kontrollprobe mitgeführt. Für die Präzision der Intraassayvarianz wurde jeweils ein nur aus Kontrollproben bestehender Inkubationsansatz analysiert.

Die Kontrollproben wurden aus gepooltem Schwangerenserum (35.- 40. Schwangerschaftswoche) gewonnen. Der Pool wurde aliquotiert und bei -20°C verwahrt.

Die folgenden Tabellen zeigen Intra- und Interassayvarianz der Bestimmungen von Cortisol, Östron, Östradiol-17 β , Östriol und Progesteron sowie 16α -DHEA.

Nachstehende Symbole werden verwendet:

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

Vk = Variationskoeffizient

n = Stichprobenumfang

2.1. Präzision der Bestimmung von Cortisol

a) $\bar{x}$ = 325 ng/ml	b) $\bar{x}$ = 316 ng/ml
s = 10,54	s = 18,4
VK = 3,24 %	VK = 5,92 %
n = 44	n = 17

Tab. 1: a) Intra- und b) Interassayvarianz der Cortisolbestimmung

2.2. Präzision der Bestimmung von Östron

a) $\bar{x}$ = 18,2 ng/ml	b) $\bar{x}$ = 18,6 ng/ml
s = 1,07	s = 1,20
VK = 5,88 %	VK = 6,72 %
n = 52	n = 20

Tab. 2: a) Intra- und b) Interassayvarianz der Östronbestimmung

2.3. Präzision der Bestimmung von Östradiol-17β

a) $\bar{x}$ = 18,9 ng/ml	b) $\bar{x}$ = 19,1 ng/ml
s = 1,02	s = 1,60
VK = 5,38 %	VK = 8,33 %
n = 52	n = 20

Tab.3: a) Intra- und b) Interassayvarianz der Östradiol-17β-Bestimmung

2.4. Präzision der Bestimmung von Östriol

a) $\bar{x}$ = 12,1 ng/ml	b) $\bar{x}$ = 12,3 ng/ml
s = 0,61	s = 0,68
VK = 5,5 %	VK = 5,53 %
n = 52	n = 20

Tab. 4: a) Intra- und b) Interassayvarianz der Östriolbestimmung

2.5. Präzision der Bestimmung von Progesteron

a) $\bar{x}$ = 144 ng/ml	b) $\bar{x}$ = 112 ng/ml
s = 5,1	s = 8,5
VK = 3,4 %	VK = 7,56 %
n = 22	n = 16

Tab. 5: a) Intra- und b) Interassayvarianz der Progesteronbestimmung

2.6 . Präzision der Bestimmung von 16 α -DHEA

a) $\bar{x}$ = 6,02 ng/ml	b) $\bar{x}$ = 6,16 ng/ml
s = 0,44	s = 0,52
VK = 7,26 %	VK = 8,43 %
n = 20	n = 10

Tab. 6: a) Intra- und b) Interassayvarianz der 16 α -DHEA-Bestimmung

5. Häufigkeit des Einsatzes der Glucocorticoidprophylaxe zur Verhütung bzw. Abschwächung des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen; Frequenz und Verlauf der aufgetretenen Ateminsuffizienz.

Nach Einführung der Membransyndromprophylaxe mit Glucocorticoiden an der I. UKF München Ende 1975 hatten in den beiden Jahren 1975 und 1976 insgesamt 84 schwangere Patientinnen in der 27. - 37. SSW ein- oder mehrmals Glucocorticoide zu diesem Zweck erhalten. Entsprechend den Empfehlungen von LIGGINS (1), SCHWENZEL und JUNG (9) wurde Betamethason in Form von Celestan^R Depot (4mg Betamethason-Phosphat und 3 mg Betamethason-Azetat) verabreicht. Die Indikation zu dieser Prophylaxe, die durchschnittlich in der 33,6. SSW begonnen wurde, sind in Tab.7 zusammengestellt. Bei 61 der Schwangeren kam es vor dervollendeten 37. SSW zur Geburt (entsprechend einer Frühgeburt nach der WHO-Definition); 41 mal konnte die Betamethasoninjektion frühzeitig genug (mehr als 24 Stunden antepartal) durchgeführt werden; 20 hatten die Prophylaxe nicht mehr rechtzeitig (weniger als 24 Stunden antepartum) erhalten. Die beiden Gruppen werden in Tabelle 8 gegenübergestellt bezüglich Häufigkeit des Auftretens eines Atemnotsyndroms (= Respiratory Distress Syndrome) und Schwere des Verlaufes.

4. Konzentrationsverlauf von konjugiertem Östron, Östradiol-17 β , Östriol, Progesteron, Cortisol und 16 α -DHEA im maternen peripheren Venenblut unter Glucocorticoidprophylaxe bei 9 Risikoschwangerschaften.

Im folgenden werden kurz Schwangerschafts- und Geburtsverlauf dieser 9 Risikograviditäten skizziert. Die Abbildungen 1-9 zeigen die ante- und intrapartalen Konzentrationen der neutralen und phenolischen Steroide vor, während und nach Betamethasonapplikation.

Fall 1 (J.K.):

Die 31-jährige I.gravida, I.para wurde in der rechnerisch 32. SSW mit Frühgeburtsbestrebungen bei Zervixinsuffizienz und leichten vaginalen Blutungen bei tief-sitzender Vorderwandplazenta stationär aufgenommen. Die Glucocorticoidprophylaxe wurde mit einer Betamethasoninjektion (Celestan^R sulobile = 4 mg Betamethason-phosphat i.m.) durchgeführt. Unter sofortiger intravenöser Tokolyse mit β -Sympathikomimetika und Sedierung konnte ein vorübergehendes Sistieren der vorzeitigen Wehentätigkeit und damit der Blutungen erreicht werden. Der Verlauf der Serumcortisolkonzentration zeigt einen Tag nach der Betamethasonapplikation einen ausgeprägten Abfall des endogenen Cortisolspiegels um etwa 97 %; bereits am 3. Tag folgt dann ein Wiederanstieg der Cortisolkonzentration mit Erreichen eines relativen Maximums am 4. Tag post injectionem. Synchron dazu findet ein Abfall des Östriols um ca. 80 % statt mit langsamem Wiederanstieg über etwa 3 Wochen. Ähnlich verhalten sich die Östron- und Östradiol-17 β -Konzentrationen bei einem Absinken um 75 bzw. 80 %,

Indikationen zurMembransyndromprophylaxe und deren Häufigkeit

Vorzeitige Wehentätigkeit darunter 7 Mehrlingsschwangerschaften				57	±	80%
Davon vorz. Wehentätigkeit und Zervixinsuffizienz darunter 4 Mehrl.-Schwangersch.			42			
davon vorz. Wehentätigkeit und Zervixinsuffizienz und durchgeführter Cerclage darunter 3 Mehrl.-Schwangersch.			28			
davon vorz. Wehentätigkeit und Zervixinsuffizienz und durchgeführter Cerclage bei Unterusmißbildung (Uterus bicornis)			1			
Vorzeitiger Blasensprung ohne Wehentätigkeit vorz. Blasensprung a/Wehentätigk. b/Zervixinsuffizienz			5	12	±	14%
Risikoschwangerschaften, die aufgrund mütterlicher oder kindlicher Gefährdung eine vorzeitige Entbindung erforderten				5	±	6%
Davon						
- Rh - Inkompatibilität			3			
- EPH - Gestase mit ausgeprägter Paedatrophie			1			
- Systemerkrankung der Mutter (Leukose)			1			
				84	±	100%

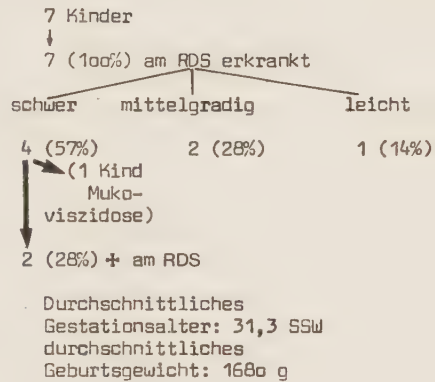
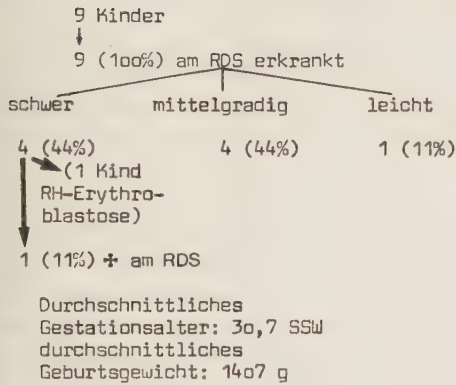
Tabelle 8:

Vergleich von Häufigkeit und Schweregrad des RDS
in den Gruppen mit rechtzeitig (1) und zu kurz-
fristiger⁽²⁾ Betamethasonprophylaxe

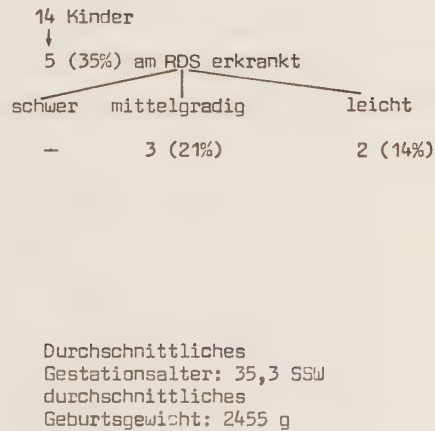
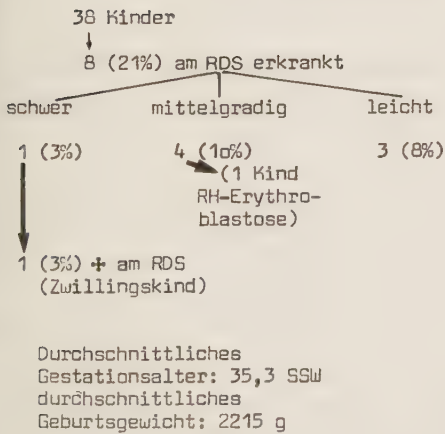
(1) Betamethasongabe
mindestens 24 Stdn. antepartal

(2) Betamethasongabe
weniger als 24 Stdn. antepartal

Gestationsalter: 29. - 32. SSW



Gestationsalter: 33. - 37. SSW



Progesteron zeigt eine leichte Konzentrationsabnahme (siehe Abb. 1).

In der 35. SSW kam es erneut zu verstärkter, tokolyse refraktärer Uterusaktivität mit vorzeitigem Blasensprung und nachfolgend zügiger Muttermundseröffnung. Wegen Geburtsstillstands in der Austreibungsperiode und Dezelerationen im CTG erfolgt die operative Geburtsbeendigung durch Vakuumextraktion (auf die wegen Tendenz zur hinteren Hinterhauptslage und enger Beckenverhältnisse anstelle eines Forzeps ausgewichen wurde).

Das unreife männliche Neugeborene hatte die Nabelschnur zweimal um Hals und Schulter geschlungen, erhielt eine Apgar-Bewertung von 7/9/10, entsprach nach dem Petrussa-Score der 35. SSW und wog 2.420 Gramm. Ein Atemnotsyndrom war nicht aufgetreten, der Silverman-Index betrug 2. Wegen zunehmender Atemschwierigkeiten mußte das Kind am 5. Lebenstag in die Kinderklinik verlegt werden, dort wurde eine Pneumonie diagnostiziert, nach deren Behandlung das weitere Gedeihen des Kindes normal war.

Fall 2 (P.A.):

Die 32-jährige V.gravida, III.para war wegen Abortus imminens in der 10. SSW in stationärer Betreuung. Aufgrund anamnestischer Risiken (Spontangeburt eines 2.800 g schweren, gesunden Kindes vor 11 Jahren, 2 Fehlgeburten im Mens V vor 4 und 7 Jahren, Frühgeburt in der 27. SSW vor 2 Jahren (Kind 980 g schwer)) erfolgte in der 14. SSW eine prophylaktische Cerclage. In der 33./34. SSW wurde eine erneute stationäre Aufnahme wegen drohender Frühgeburt mit vaginaler Blutung bei tiefem Sitz der Plazenta erforderlich, durch unverzügliche i.v. Tokolyse konnten vorzeitige Wehen und Blutungen zum Stehen gebracht werden. Die RDS-Prophylaxe erfolgte durch sofortige Betamethasoninjektion (Celestan^R Depot), die nach 48 Stunden und anschließend in wöchentlichen Abständen wiederholt wurde. In der 38. SSW nach Ende der tokolytischen Therapie und Lösen der Cerclagefäden trat eine erneute verstärkte Blutung ex utero auf, die eine sofortige Entbindung durch Sectio caesarea erforderlich machte. Das etwas unreife männliche Neugeborene (2730 g, 47 cm) gedieh nach anfänglichen leichten Atemschwierigkeiten (Silverman-Index 4) problemlos.

Den ersten Betamethasoninjektionen folgt unmittelbar ein Absinken der Serum-Cortisolkonzentration um etwa 95 % und des unkonjugierten Östriols um ca. 77 %; am 3. Tag nach der ersten Glucocorticoidgabe zeigt sich ein Wiederanstieg beider Steroide mit Erreichen relativer Maxima (ca. 38 bzw. 52 % der Ausgangswerte) am 4. - 5. Tag. Parallel dazu fällt der 16 α -DHEA-Spiegel am 1. Tag p.i. um 60 % und am 2. Tag um 69 % ab, um dann wieder anzusteigen. Die nächste Betamethasoninjektion nach 8 Tagen zeigt keine Beeinflussung der noch erniedrigten Cortisol- und Östriolspiegel. Erst nachdem etwa 70 % des Ausgangsspiegels wieder erreicht wird, kommt es nach der 3. Betamethasongabe (am 14. Tag nach der 1. Injektion) wieder zu einem ausgeprägten Cortisol- und Östriolabfall (um 96 bzw. 53 %). Völlig gleich verlaufen die Serum-

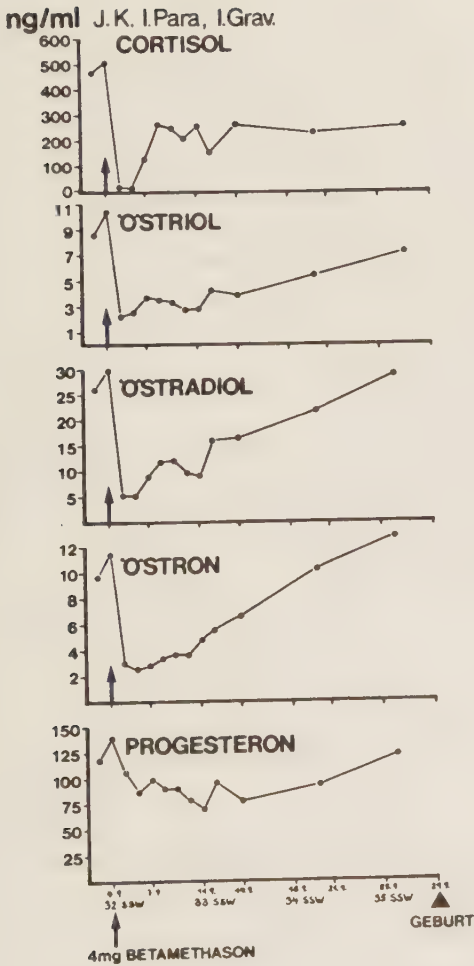


Abb. 1: Konzentrationen phenolischer (Östriol, Östradiol-17 β , Östron) und neutraler (Cortisol, Progesteron) Steroide im maternen Serum vor, während und nach Glucocorticoidprophylaxe (Pfeil: Zeitpunkt der Betamethasongabe).

konzentrationen von Östron und Östradiol-17 β , der Progesteronspiegel erfährt keine Veränderungen (siehe Abb. 2).

Fall 3 (D.H.):

Bei der 34-jährigen Patientin bestand eine ausgesprochene Risikoschwangerschaft bei Rh-Inkompatibilität. Es handelte sich um eine V.gravida, V.para, die vor 11 Jahren (1965) ein gesundes Kind geboren hatte, zwischen 1968 und 1974 war es dreimal zum intrauterinen Absterben des Kindes (kurz vor) oder am Termin gekommen. In dieser Gravidität wurde wegen beginnender Zervixinsuffizienz in der 23. SSW eine Cerclage nach Shirodkar vorgenommen. Der Anti-D-Antikörpertiter war innerhalb von 12 Tagen von 1 : 128 bis auf 1 : 1024 in der 24. SSW angestiegen. Bestimmungen der Bilirubinoide im Fruchtwasser ergaben ansteigende Werte im oberen Bereich der III. Zone des Liley-Schemas; eine erste intrauterine Transfusion mußte in der 29. SSW durchgeführt werden. Weitere Transfusionen wurden in der 32. und 34. SSW erforderlich. Zur Induktion der fetalen Lungenreife erfolgten Betamethasoninjektionen in der 34. und 35. SSW, da eine vorzeitige Entbindung in der 36. SSW angestrebt wurde. Nach Einleitung der Geburt kam es zum Spontanpartus eines der 36. SSW entsprechenden männlichen Kindes (2.300 Gramm, Apgar-Bewertung: 9/10/20) mit allgemeinem Hydrops, ausgeprägtem Icterus præcox und leichter Ateminsuffizienz (Silverman-Index 3). Nach Sauerstoffzufuhr im Inkubator, Phototherapie sowie sechsmaligem Blutaustausch und Infusionsbehandlung entwickelte sich das Kind normal.

Der endogene Cortisolspiegel ist am 2. Tag nach der Betamethasoninjektion bis auf 47 % des Ausgangswertes erniedrigt, ein weiterer Abfall findet nach Wiederholung der Betamethasonapplikation am 2. Tag nicht statt; es folgt vielmehr ein Anstieg des Serumcortisols am 3. Tag p.i. bis zu einem mittleren Niveau (ca. 50 % des Ausgangsspiegels). Wiederholte Betamethasongaben nach 7 und 8 Tagen sowie 11 Tagen ziehen einen erneuten Abfall des Cortisols am 1. Tag p.i. mit Wiederanstieg am 3. Tag p.i. nach sich, wobei dann unter der Geburt (am 3. Tag nach der letzten Injektion) der Ausgangsspiegel nahezu wieder erreicht wird. Ähnlich verhält sich 16 α -DHEA, der Wiederanstieg nach der 3. und 4. Betamethasoninjektion verläuft jedoch flacher als die Konzentrationszunahme nach den ersten beiden Betamethasongaben, die 5. Injektion zeigt keine Auswirkung auf die langsam bis zur Geburt zunehmende 16 α -DHEA-Konzentration. Ein paralleles Verhalten zeigt der Östriol-Spiegel, dessen Wiederanstieg nach der 3./4. Injektion ebenso nicht von der 5. Betamethasongabe beeinflusst wird. Im Gegensatz zum Cortisolspiegel nimmt die Serum-Östriol-Konzentration unter der Geburt ab.

Der Östron- und Östradiol-17 β -Konzentrationsverlauf weist nach der 3./4. Betamethasoninjektion einen deutlichen Abfall auf, als nach der 1./2. Betamethasongabe. Der Östradiolspiegel fällt unter der Geburt ab, Östron bleibt etwa gleich. Progesteron zeigt keine eindeutigen Veränderungen (siehe Abb. 3).

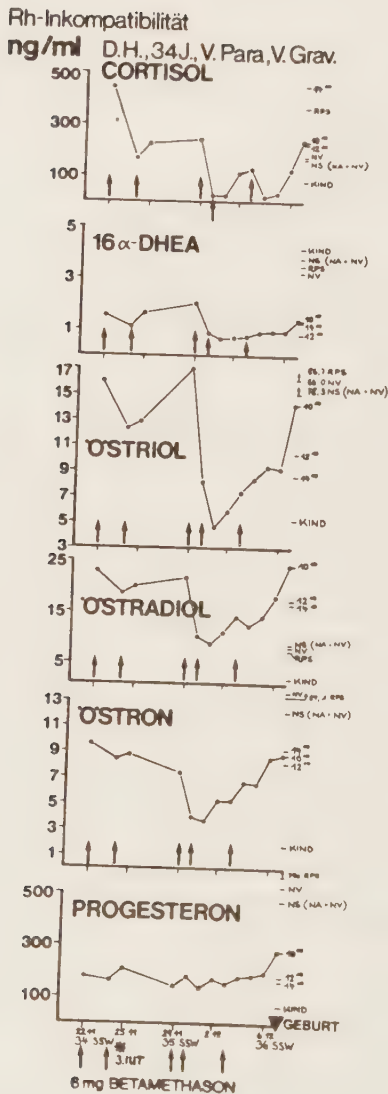


Abb. 3: Verhalten der materalen Serumkonzentrationen phenolischer (Östriol, Östradiol-17 β , Östron) und neutraler (Cortisol, 16 α -DHEA, Progesteron) Steroide unter wiederholter Glucocorticoidprophylaxe und Konzentrationen dieser Steroide im Nabelschnur-(NS=Nabelarterien- (NA) und Nabelvenen(NV)blut), Nabelvenen- (NV) und Retroplazentarblut (RPS) (Pfeile: Zeitpunkt der Injektion von jeweils 6 mg Betamethason) (* = Zeitpunkt der intrauterinen Transfusion (3.IUT)).

Fall 4 (R.U.):

Bei der 33-jährigen Patientin war wegen einer rheumatogenen Mitralklappenstenose eine wiederholte Mitralklappensprengung, zuletzt vor 16 Jahren vorgenommen worden, der klinische Schweregrad der Reststenose wurde als II eingestuft. Die Patientin war digitalisiert und heparinisiert (mit 2 x 7500 E Calciparin^R). Seit einem Jahr bestand außerdem ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, der mit zuletzt 16 E Depot-Insulin gut eingestellt war. Nach einer vorausgegangenen Fehlgeburt in mens III war eine erneute Schwangerschaft eingetreten, die bis zum Auftreten vorzeitiger Wehentätigkeit problemlos verlaufen war. Daraufhin erfolgte stationäre Aufnahme und sedierende Therapie, da eine Tokolyse mit β -Sympatikomimetika wegen der kardialen Situation kontraindiziert war. Bei BZ-Konzentrationen im unteren Normbereich (zwischen 70 und 120 mg/dl) und zunehmenden Frühgeburtsbestrebungen wurden in der 34. SSW zwei Betamethasoninjektionen im Abstand von 24 Stunden zur Membransyndromprophylaxe gegeben. Die BZ-Tagesprofile blieben weiterhin optimal; bei zwischenzeitlich wieder nachgelassener Wehentätigkeit kam es dann in der 38. SSW unter kräftigen Wehen zu zügiger Muttermundseröffnung. Die Geburt wurde im Hinblick auf das bestehende Herzvitium durch primäre Vakuumextraktion beendet. Das nahezu reife männliche Neugeborene wog 2570 Gramm, die Apgar-Bewertung betrug 9/10/10, die weitere Entwicklung war unauffällig.

Auf die Betamethasongaben (2 x 6 mg im Abstand von 24 Stunden) folgt ein Abfall der Serum-Cortisolkonzentration um 85 %, am 3. Tag p.i. steigt der Cortisolspiegel wieder an und erreicht nach dem 4. Tag p.i. das Ausgangsniveau. In dieser Höhe verläuft die Cortisolkonzentration bis zur Geburt. Der Serumspiegel des unkonjugierten Östriols ist am 3. Tag p.i. um 27 % vermindert und erreicht nach ansteigender Tendenz am 5. Tag p.i. ein relatives Maximum. Danach folgt mit Schwankungen ein langsamer Anstieg bis zur Geburt.

Der Östradiol-17 β -Konzentrationsverlauf zeigt einen langsamen Abfall nach den Betamethasoninjektionen bis um 32 % am 4. Tag p.i. mit darauf folgendem Anstieg bis zu einem mittleren Plateau, das Ausgangsniveau wird erst am 13. Tag p.i. erreicht. Östron und Progesteron lassen keine eindeutigen Veränderungen ihrer Serumkonzentration erkennen (siehe Abb. 4).

Fall 5 (K.G.):

Die 29-jährige VI.gravida, III.para (3 Fehlgeburten, 1 Spontangeburt, 1974 Sectio caesarea wegen relativen Mißverhältnisses) war wegen Abortus imminens in der rechnerisch 13. und erneut von der 17. - 20. SSS in stationärer Behandlung. Wegen drohender Frühgeburt bei Zervixinsuffizienz kam die Patientin in der 33. SSW zur Wiederaufnahme. Zur Membransyndromprophylaxe wurden sofort und nach 2 Tagen jeweils 6 mg Betamethason injiziert. In der 34. SSW kam es zur Frühgeburt eines

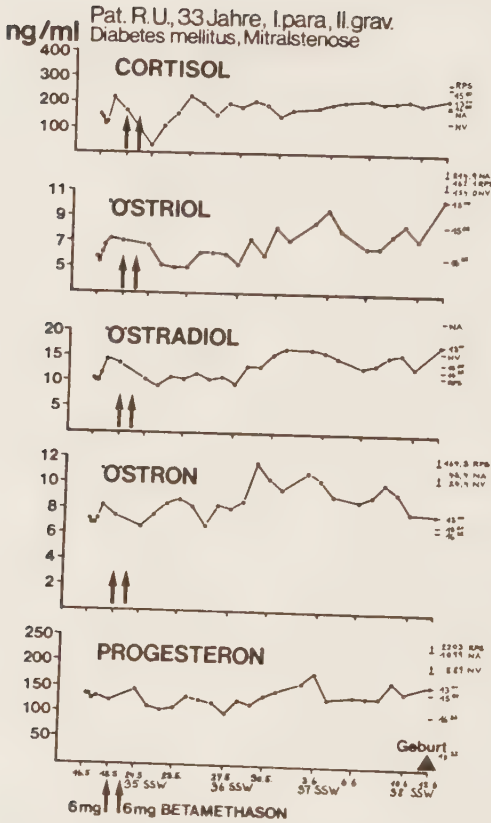


Abb. 4: Konzentrationen neutraler (Cortisol, Progesteron) und phenolischer (Östriol, Östradiol-17 β , Östron) Steroide im mütterlichen Serum vor, während und nach Glucocorticoidanwendung und im Nabelarterien-(NA), Nabelvenen-(NV) und Retroplazentarblut(RPS). (Pfeile: Zeitpunkt der Betamethasoninjektion).

2010 g schweren Kindes, das keine Zeichen eines Atemnotsyndroms entwickelte (Silvermanindex 0-1).

Nach der ersten Betamethasongabe sinkt die Serum-Cortisolkonzentration bis auf 67 % des bereits niedrigen Ausgangswertes vom vorhergehenden Nachmittag ab. Am 2. Tag p.i. zeigt sich einleichter Konzentrationsanstieg, der auch nach der zweiten Betamethasoninjektion anhält.

Der bereits im unteren Normbereich liegende Östriol-Spiegel weist keine deutlichen Veränderungen nach der Betamethasongabe auf. Einen ausgeprägten Abfall zeigt der Östronkonzentrationsverlauf um 60 % am Tag nach der Betamethasoninjektion. Östradiol-17 β ist bis auf 68 % am 1. und 64 % am 2. Tag p.i. vermindert. Der Wiederanstieg des Östron- und Östradiol-17 β -Spiegels beginnt am 2. bzw. 3. Tag p.i.; die zweite Betamethasongabe am 3. Tag nach der ersten zeigt keine Auswirkungen mehr.

Der Progesteronverlauf läßt keine Veränderungen erkennen (siehe Abb.5).

Fall 6 (K.G.):

Die 33-jährige III.gravida, II.para befand sich wegen Hyperemesis gravidarum von der 11. - 16. und in der 19. - 20. SSW in stationärer Betreuung. Bei zunehmender Zervixinsuffizienz wurde in der 27. SSW unter tokolytischem Schutz eine Cerclage vorgenommen und die Patientin später unter oraler tokolytischer Behandlung mobilisiert.

In der 31. SSW trat ein vorzeitiger Blasensprung ein, unter weiterer oraler tokolytischer Therapie wurden zur Membransyndromprophylaxe 2 x 6 mg Betamethason im Abstand von 48 Stunden injiziert. Kurz nach der 2. Injektion wurde ein 1600 g schweres Frühchen geboren, das ein mittelgradiges RDS entwickelte, komplizierend kam eine Colisepsis hinzu.

Der Betamethasoninjektion folgt innerhalb von 24 Stunden ein steiler Cortisolspiegelabfall um 94 %; wesentlich geringer nehmen die 16 α -DHEA- und Östriolserumkonzentrationen um 41 bzw. 30 % ab, während Östradiol-17 β - und Östronspiegel deutlich um 70 bzw. 60 % ihrer Ausgangskonzentration absinken. Der Progesteronspiegel bleibt unbeeinflusst (siehe Abb. 6).

Fall 7 (S.T.):

Wegen Fehl- bzw. Frühgeburtsbestrebungen waren der 34-jährigen Patientin, II.gravida, I.para, die vor einem Jahr einen Abort im mens III erlitten hatte, von der 26. SSW an Bettruhe und Tokolytika-einnahme verordnet worden. Darunter war eine linksseitige tiefe Beckenvenenthrombose aufgetreten, die sich unter Heparinisierung langsam rückbildete. Trotz späterer i.v. Tokolyse bestanden zunehmend

K.G., 29J. III. para, VI. grav.

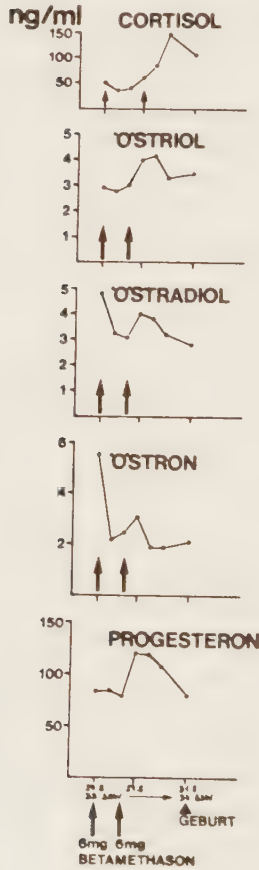


Abb. 5: Konzentrationen phenolischer (Ŗstriol, Ŗstradiol-17 β) und neutraler (Cortisol, Progesteron) Steroide im maternen Serum unter Glucocorticoidprophylaxe. (Pfeile: Zeitpunkte der Betamethasongaben)

K.G., 33 J., II para, III grav.

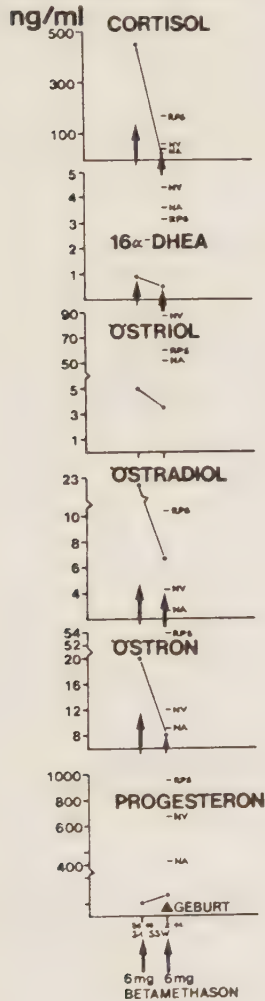


Abb. 6: Verhalten der materalen Serumkonzentrationen neutraler (Cortisol, 16 α -DHEA, Progesteron) und phenolischer (Ŗstriol, Ŗstradiol-17 β , Ŗstron) Steroide unter Glucocorticoidgabe und Steroidkonzentrationen und Nabelarterien-(NA), Nabelvenen-(NV) und Retroplazentarblut (RPS). (Pfeile: Zeitpunkte der Betamethasoninjektionen)

Frühgeburtsbestrebungen, die einen Tag nach der Betamethasongabe (4 mg), die unter der laufenden Heparinmedikation i.v. erfolgte, zur primären Sectio caesarea wegen Beckenendlage und Frühgeburtslichkeit des Kindes in der 34. SSW zwang. Das Kind wog 1970 g und entsprach nach dem Petrusaindex der 34. SSW, die weitere Entwicklung verlief komplikationslos.

4 Stunden nach der Betamethason-Injektion zeigt sich bereits ein Abfall des Serum-Cortisolspiegels um 48 % bzw. 49 % am nächsten Morgen. Während der operativen Entbindung 2 Stunden später steigt die Cortisol-Konzentration bereits wieder bis um 45 % an.

Weniger ausgeprägt ist die synchron verlaufende Änderung der Östriol- und Östronspiegel, die um 17 % bzw. 33 % nach 4 Stunden und um 29 % bzw. 36 % am nächsten Tag abgenommen haben, um dann unter der Sectio caesarea wieder um 12 % bzw. 24 % anzusteigen, ohne das Ausgangsniveau zu erreichen. Die Östradiol-17ß-Konzentration zeigt eine Stunde nach Betamethasonapplikation noch einen Anstieg um 24 %, der dann in den Abfall um 23 % bzw. 24 % am nächsten Tag übergeht. Eine Zunahme der Serumkonzentration von Östradiol-17ß um 21 % erfolgt unter der operativen Entbindung (siehe Abb. 7).

Fall 8 (T.M.-G.):

Wegen fortschreitender Zervixinsuffizienz erfolgte bei der 28-jährigen I.gravida in der 23. SSW eine Cerclage unter tokolytischem Schutz. Eine ausgeprägte Gestose machte eine vorzeitige Entbindung der Patientin in der rechnerisch 37. SSW erforderlich; 36 Stunden vorher hatte sie die Betamethason-Prophylaxe erhalten. Das Kind wog 1980 g und entsprach nach dem Petrusa-Index der 34. SSW. Es gedieh problemlos ohne Ateminsuffizienzerscheinungen.

Der Betamethasoninjektion folgt nach 36 Stunden ein Abfall der Konzentrationen von Östron, Östradiol-17ß und Östriol um 76, 78 und 86 %. Progesteron ist ebenfalls um 80 % vermindert.

In der unter der Geburt gewonnenen Serumprobe ist Cortisol gegenüber dem Ausgangsniveau vom vorangehenden Nachmittag geringfügig vermindert um 6 % (siehe Abb.8).

Fall 9 (F.O.):

Bei der 37-jährigen I.gravida bestand eine ausgesprochene Risikogravidität nach langjähriger primärer Eheserilität und zuletzt Pravidelbehandlung. In der 35. SSW traten Frühgeburtsbestrebungen bei Uterus myomatosus auf, die durch Sedierung beherrscht werden konnten. In der 40. SSW wurde die Patientin von einem reifen Kind entbunden.

In der 36. SSW war die Membransyndromprophylaxe mit Betamethason sicherheitshalber durchgeführt worden.

Dies führte zu einem Cortisolabfall um 74 % 48 Stunden p.i., mit einem Wiederanstieg am 3. Tag.

Die Östriolkonzentration verminderte sich um 12 %, nach 72 Stunden war das Ausgangsniveau wieder erreicht. Östradiol- und Östronspiegel nahmen um 49 bzw. 22 % ab, Progesteron blieb unbeeinflusst (siehe Abb.9).

5. Auswirkungen einer Cortisondauermedikation, im vorliegenden Fall wegen schweren Asthmas, auf die materalen Serumkonzentrationen von Progesteron, Cortisol, 16α -DHEA, Östron, Östradiol-17 β und Östriol.

Die 33-jährige III.para litt seit der Kindheit unter Asthma bronchiale, sie hatte zwei gesunde Kinder vor vier und zehn Jahren geboren, eine Dauermedikation von Cortison und Euphyllin war wegen wiederholten Status asthmaticus in der Schwangerschaft erforderlich geworden. Diese verlief unter dieser Therapie weitgehend unauffällig, in der 37. SSW mußte aber wegen des Verdachtes auf intrauterine Wachstumsretardierung des Kindes die Klinikaufnahme erfolgen. Auch nach beendgter Cortisonmedikation und normalisiertem endogenen Cortisolspiegel bestand eine so extrem erniedrigte Östriolkonzentration im mütterlichen Serum, daß eine Blockierung der Östriolsynthese infolge eines Enzymdefektes der Plazenta (Sulfatase-Mangel) diskutiert werden mußte. Da im DHEA- und anschließend im DHEA-S-Belastungstest der Östriolspiegel um 250% bzw. 140% die Östronkonzentration um das 14- bis 15fache, die Östradiol-17 β -Konzentration um das 20- bzw. 17fache zunahmen, konnte ein Enzymdefekt ausgeschlossen werden (siehe Abb.10). Die Patientin wurde am Termin durch Vakuumextraktion von einem dystophen, 2750 g schweren Mädchen entbunden, dessen weitere Entwicklung problemlos verlief. Unmittelbar postpartal traten bei der Mutter Zeichen einer Nebennierenrinden-Insuffizienz im Sinne einer beginnenden Addisonkrise auf, die eine Corticoids substitution erforderlich machte.

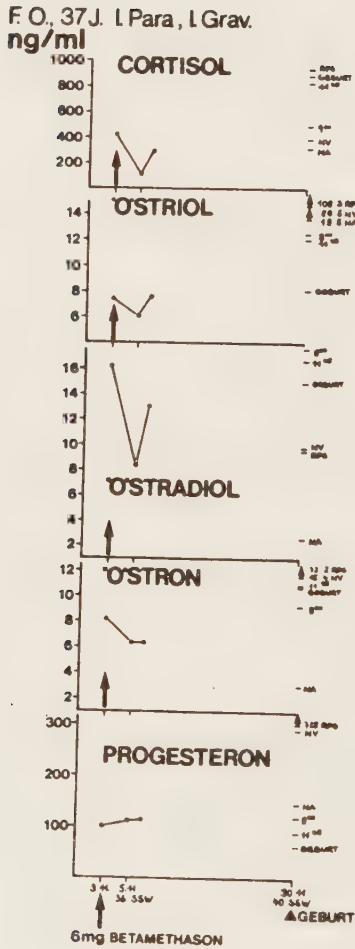


Abb. 9: Konzentrationen phenolischer (Östriol, Östradiol-17 β , Östron) und neutraler (Cortisol, Progesteron) Steroide im maternen Serum unter Glucocorticoidprophylaxe sowie unter der Geburt und Steroidkonzentrationen im Nabelarterien-(NA), Nabelvenen-(NV) und Retroplazentarblut (RPS) (Pfeil: Zeitpunkt der Betamethasongabe)

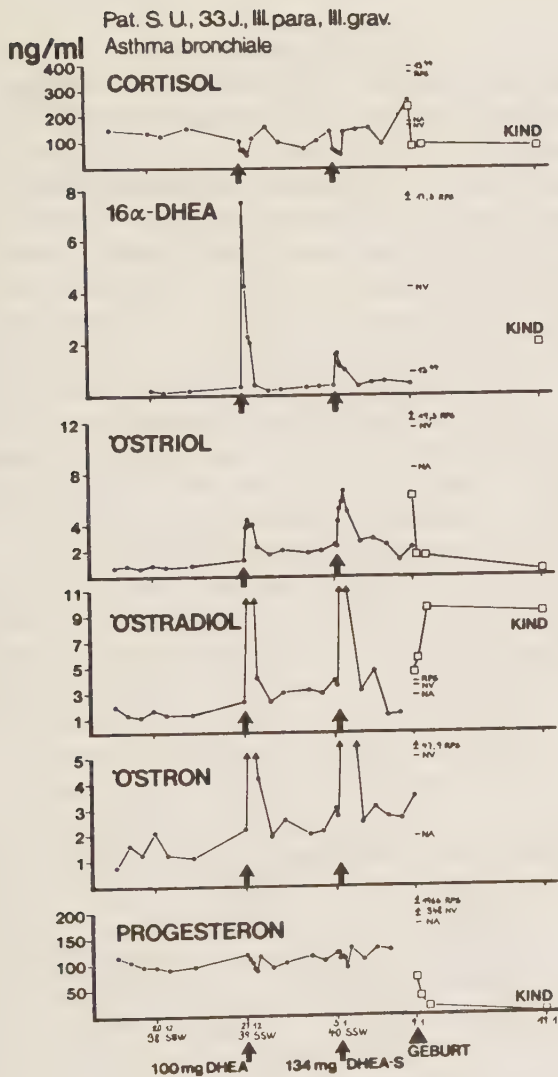


Abb. 10: Mütterliche Serumkonzentrationen neutraler (Cortisol, 16α-DHEA, Progesteron) und phenolischer (Ŗstriol, Ŗstradiol-17β, Ŗstron) Steroide nach vorausgegangener Glucocorticoidlangzeitmedikation, Veränderungen dieser Konzentrationen im DHEA- und DHEA-S-Belastungstest und Steroidkonzentrationen im Nabelarterien-(NA), Nabelvenen-(NV) und Retroplazentarblut (RPS). (Pfeile: Zeitpunkte der DHEA- bzw. DHEA-S-Injektionen)

D. DISKUSSION

Der Anteil Frühgeborener an der perinatalen Mortalität in der Bundesrepublik beträgt immer noch 60 - 80 % (7,37,40,41,43). Daher besitzen Verfahren, die die Adaptation des unreifen Neugeborenen günstig beeinflussen, höchste Bedeutung. Dies gilt besonders für die von LIGGINS (60) 1972 eingeführte antepartale Glucocorticoidmedikation zur Induktion einer fetalen Lungenreife bei Frühgeborenen, zumal die biochemische Unreife der Lungen und das nachfolgend auftretende Membran- oder Atemnotsyndrom (=Respiratory Distress Syndrome, RDS) in erster Linie für die hohe perinatale Mortalität Frühgeborener verantwortlich sind (8,37,43, 47,51,107).

Wie die Erfassung von über 80 000 Geburten in Bayern 1980 gezeigt hat, liegen vorzeitige Wehentätigkeit und die daraus resultierenden Frühgeburtsbestrebungen mit 11,6 % an der Spitze der Risikofaktoren bei insgesamt 46 991 Risikoschwangerschaften (Geburtsh. Gesamtstatistik Bayern 1980). So stellte auch im überwiegenden Prozentsatz (über 80 %) vorzeitige Wehentätigkeit die Indikation zur Membransyndromprophylaxe bei den hier untersuchten 84 Schwangeren, die erstmals in den Jahren 1975/76 an der I. Universitäts-Frauenklinik München Glucocorticoide aus diesem Grunde erhalten hatten, dar.

Bei der Hälfte der Patientinnen war eine Zervixinsuffizienz diagnostiziert worden, die in 28 Fällen eine Cerclageoperation erforderlich machte. Zwölfmal war ein vorzeitiger Blasensprung ohne erkennbare Wehentätigkeit die Indikation zur Glucocorticoidprophylaxe. Nur in Einzelfällen war bei Risikoschwangerschaften, bei denen auf Grund der Risikosituation eine vorzeitige Entbindung vermutet oder angestrebt werden mußte, eine solche Indikation gegeben (siehe Tab.7).

Zum Zeitpunkt der Glucocorticoidgabe befanden sich die Patientinnen in der 29. bis 37. Schwangerschaftswoche. Durch weitere Maßnahmen, insbesondere Tokolyse mit Fenoterol, konnte in 23 Fällen ein Austragen der Gravität bis über die 37. SSW hinaus erreicht werden. Bei 41 Schwangeren gelang es zumindest, die Frühgeburtsbestrebungen solange zu hemmen, bis eine Enzyminduktion und somit beschleunigte biochemische Lungenreife, frühestens 24 Stunden nach der Glucocorticoidapplikation (3,60,69) erwartet werden konnte. 21 Kinder wurden innerhalb dieses Zeitintervalles geboren; mit einer akzelerierten Lungenreife war demnach noch nicht zu rechnen. Diese Gruppe prämaturner Kinder ist deshalb in gewissem Sinn als "Kontrollkollektiv" zu betrachten. In den Fällen, in denen die Glucocorticoidprophylaxe vor der 32. SSW erfolgte, wurde zwar in beiden

Gruppen eine 100%ige Inzidenz des RDS beobachtet. Dennoch konnte - trotz der kleinen Fallzahl - im klinischen Verlauf insofern ein Unterschied registriert werden, als in der Gruppe der rechtzeitig mit Betamethason behandelten Schwangeren das Atemnotsyndrom der Frühgeborenen nur kürzere Zeit und in abgeschwächter Form bestand, als in der Gruppe, die zu kurzfristig Betamethason erhalten hatte. Darüber hinaus waren in dem Kollektiv mit rechtzeitiger Betamethasonprophylaxe ein, in der Kontrollgruppe aber 2 Frühgeborene an den RDS-Folgen verstorben (siehe Tab. 8).

Eine Verminderung im Auftreten des RDS nach Glucocorticoidgabe zwischen der 28. - 32. Schwangerschaftswoche konnten wir damit - im Gegensatz zu anderen Autoren (11,58,60,61,62,70,78,84,85,110) - nicht beobachten; jedoch häufiger eine abgeschwächtere Verlaufsform des Atemnotsyndroms (sog. modifiziertes RDS nach HALBERSTADT und v.LOEWENICH (37,62)) mit geringerer Mortalität. Ähnliche Ergebnisse werden in zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre mitgeteilt (18,37,62,78,84). Der mögliche Grund dafür, daß in den beiden Kollektiven die Inzidenz des RDS gleichhoch lag, dürfte damit zusammenhängen, daß eine strenge pädiatrische Beurteilung des Atemnotsyndroms (alle Kinder von einem erfahrenen Neonatologen) mit detaillierter Gruppierung in Schweregrade erfolgte. Damit wurden Kinder mit leichteren pulmonalen Anpassungsstörungen einem RDS zugeordnet; bei kritischer Beurteilung anderer Arbeiten dürfte dies nicht immer der Fall sein.

Die zwischen der 33. und 37. Schwangerschaftswoche geborenen Kinder unseres Kollektivs entwickelten nach frühzeitiger Glucocorticoidprophylaxe ebenfalls in geringem Ausmaß ein RDS (zu 21%) als die Kinder der Kontrollgruppe (zu 35%). Die Abnahme der RDS-Häufigkeit bei Frühgeborenen in diesem Gestationsalter wird von anderen Untersuchern (11,18,37,58,62, 84,85,87) als noch eindeutiger angegeben.

Neben der klinischen Relevanz der Glucocorticoidprophylaxe in der deutlichen Senkung der Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen am hyalinen Membransyndrom, die bei weit über 1000 dokumentierten Fällen als gesichert erscheint (11,38,58,60,61,62,68,69,70,78,84,85,97), sind die Auswirkungen der Glucocorticoidmedikation auf den maternen und den autonomen fetalen Hypothalamus-Hypophysen v orderlappen-Nebennierenrinden-Regelkreis Gegenstand endokrinologischer Forschung, zumal über diesen Mechanismus auch

die "gemeinschaftliche" Östrogen-Produktion des mütterlichen und fetalen Organismus maßgeblich beeinflusst wird. Wenn auch bis heute nicht bekannt ist, welche biologische Bedeutung der Tatsache zukommt, daß im Verlauf der Schwangerschaft zunehmend größere Mengen an Östrogen (v.a. Östriol), zuletzt täglich etwa 30 - 50 mg, gebildet werden, so stellen doch die Urin- und Serum-Östrogen-Bestimmungen eine erst-rangige biochemische Überwachungsmethode bei Risikoschwangerschaften dar (24,33,34,56,105).

Anders als im Serum nichtschwangerer Frauen sind die Östrogene in der zweiten Hälfte der Gravidität nicht ovariellen Ursprungs, sondern werden ganz überwiegend aus Östrogen-Vorstufen (neutrale C 19-Steroide) in der Plazenta zu Östrogenen (phenolische C 18-Steroide) umgewandelt und bevorzugt an den mütterlichen Kreislauf abgegeben (14,16).

Da bei mangelnder Enzymsausstattung eine plazentare de novo-Synthese der Östrogene aus Acetat nur in geringem Umfang möglich ist, ist die Plazenta zur Produktion der enormen Östrogen-Mengen auf die Bereitstellung präformierter Steroide angewiesen. Die wichtigsten Ausgangsmaterialien DHEA und sein 16 α -hydroxyliertes Derivat werden von ihren Bildungs-orten, der mütterlichen und fetalen Nebennierenrinde (sowie der fetalen Leber) auf dem Blutweg als Sulfate zur Plazenta transportiert und dort in die drei "klassischen" Östrogene - Östron, Östradiol-17 β , Östriol - umgewandelt (14,15).

10 % der Östrogen-Produktion werden auf dem materno-plazentaren Syntheseweg gebildet, wobei im wesentlichen Östron und Östradiol-17 β entstehen. Im Gegensatz dazu ist das in der Schwangerschaft vorrangig produzierte Steroid Östriol eine Leistung der fetoplazentaren Einheit und kann als "fetogenes" Steroid bezeichnet werden, da die entscheidende biosynthetische Vorstufe das 16 α -DHEA praktisch ausschließlich von den an 16 α -Hydroxylase-reichen fetalen Organen (NNR, Leber) gebildet wird (14,56).

Das in der Plazenta aus dem fetalen Intermediärprodukt 16 α -DHEA -S synthetisierte Östriol wird bevorzugt an den mütterlichen Kreislauf abgegeben (103). Die zur Abspaltung des Sulfatrestes und zur Konversion neutraler in phenolische Steroide notwendigen Enzyme (3 β -Hydroxy- Δ 5-Steroid-Sulfohydrolase, 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Δ 4, 5-Isomerase, Aromatase) sind in der mikrosomalen Fraktion der Plazenta lokalisiert (14,15,102). Wie an Plazentapräparationen gezeigt werden konnte, ist dieses Enzymsystem aber nicht geschwindigkeitsbestimmend für die plazentare Östrogensynthese, da diese in vivo unter suboptimaler Substrat-

konzentration abläuft und im wesentlichen nur durch das Angebot an Steroidvorstufen reguliert wird (83,102). Die ansteigende fetale Syntheseleistung von täglich ca. 75 mg Östrogenpräkursoren vor allem 16α -DHEA-S am Ende der Gravidität ist aber an eine intakte fetoplazentare Zirkulation mit ungestörter Sauerstoffdiffusion gebunden. Es gilt deshalb die von dieser Vorstufenbildung abhängige Östriolsynthese als der wichtigste biochemische Indikator für das Wohlbefinden des Feten bei der klinischen Überwachung gefährdeter Schwangerschaften (24,33,34,35,48,53,55,56,105).

Eingang in die klinische Routine haben hierzu vor allem die radioimmunologische Bestimmung der Serumkonzentration des unkonjugierten Östriols neben der Messung der Gesamtöstrogenausscheidung im Urin gefunden. Die diagnostische Wertigkeit dieser Parameter in der Erkennung fetaler Gefahrenzustände ist am größten bei der Überwachung von schwangerschaftsinduzierten Hypertonien, bei intra-uteriner Wachstumsretardierung und bei diabetischen Schwangeren (24,25,33,34,35, 53,56,105). Extrem niedrige Östriolkonzentrationen werden bei dem sehr seltenen Sulfatase-Mangel der Plazenta (22,64,94,99) und bei fetalen Mißbildungen (Anenzephalus, Nebennierenhypoplasie, Down-Syndrom) (5,10,99) gefunden. Aber auch verschiedene exogene Faktoren können die Östriolausscheidung beeinflussen oder direkt in die Regulation der Östriolsynthese eingreifen. Dazu gehören bestimmte Antibiotika, wie Ampicillin, Cephalosporine u. Neomycin, die zur Erniedrigung der Östriolausscheidung und des unkonjugierten Serumöstriols um bis zu 50 % durch Verminderung der intestinalen Rückresorption mit der Gallenflüssigkeit ausgeschiedener Östriolkonjugate führen. Diese Antibiotika hemmen die Hydrolyse der Östriolkonjugate durch die Darmflora und damit die Rückresorption freier Östrogene (34,101).

Unter tokolytischer Therapie mit β -Sympathikomimetika wurde ein kurzzeitiges Absinken der Östriolkonzentration im Serum um etwa 25 % beobachtet. Diese Serumöstriolniedrigung ist aber wahrscheinlich nicht durch eine Beeinträchtigung der Biosynthese der phenolischen Steroidhormone bedingt, sondern auf die mögliche antidiuretische Wirkung der β -Sympathikomimetika zu Beginn der Therapie zurückzuführen, zumal auch die Serumspiegel von Progesteron und Cortisol kurzfristig abfallen (17,49,53,106).

Weiterreichendere, in die Regulation der Steroidhormonsynthese eingreifende Veränderungen verursacht die Zufuhr von Glucocorticoiden.

In der Gravidität ist die mütterliche NNR beträchtlich stimuliert und der Cortisolspiegel um das drei- bis fünffache erhöht. Dies wird zum Teil durch die östrogeninduzierte Synthesesteigerung des Alpha-1-Globulins Transcortin bedingt (29,37,42), denn durch das Transportprotein werden ca. 80 % des Plasmacortisols gebunden. Nur das restliche, "freie" - unkonjugierte ungebundene - Cortisol ist biologisch aktiv und kontrolliert den Feed-back-Mechanismus Hypothalamus -Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinde. Synthetische Steroide werden in nur geringerem Umfang fast ausschließlich an Plasmaalbumine gebunden - Beta-methason zu etwa 63 % (76) - . Bei zusätzlich größerer pharmakodynamischer Potenz sind sie hinsichtlich einer ACTH-Suppression voll wirksam.

Die zur Induktion der fetalen Lungenreife durch Stimulierung der alveolären Lezithinsynthese notwendigen äquivalenten Glucocorticoiddosen, z.B. 5-8 mg Betamethason, 7-10 mg Dexamethason oder 60-100 mg 16-Methylprednisolon, führen bereits nach einmaliger Injektion zu einem ACTH-Abfall um 30 - 70 % (28,29,44,88,92).

Dabei hat nach Untersuchungen bei Schwangeren im III. Trimenon durch GERNER und HALBERSTADT Betamethason mit 70 % die stärkste Suppressionswirkung, gefolgt von Dexamethason mit 40 % und 16-Methylprednisolon mit 30 % (28,29). Nach weiteren Glucocorticoidinjektionen am 2. und 3. Behandlungstag steigt der ACTH-Spiegel bereits am 4. Tag wieder bis zum Ausgangsniveau an, unabhängig vom angewandten Glucocorticoid (29). Eine ACTH-Erniedrigung im mütterlichen Plasma um 50 % nach Therapie mit 2 x 8 mg Betamethason innerhalb von 48 Stunden wird in einer weiteren Studie angegeben (92).

Von SIMMER (88) wurde ein Absinken der mütterlichen ACTH-Konzentration um 60 % innerhalb von 12 Stunden nach der Injektion von 150 mg Cortisol gemessen. Die Gabe von 12, 8 und 4 mg Dexamethason an drei aufeinander folgenden Tagen führte nach Untersuchungen von KAUPPILA (44) zu einer ACTH-Hemmung um 12 % am 1. und 26 % am 2. Behandlungstag. Einen Tag nach der letzten Dexamethasonexposition wurde der vorhergehende ACTH-Spiegel wieder erreicht.

Als Folge der mütterlichen ACTH-Suppression kommt es zu einem rapiden Absinken der Cortisolkonzentration im maternen peripheren Venenblut innerhalb weniger Stunden nach der Glucocorticoidinjektion. In der Literatur wird ein unterschiedliches Ausmaß dieses Cortisolspiegelabfalles angegeben: GERNER und HALBERSTADT (28,29) fanden entsprechend den ACTH-Veränderungen nach Verabreichung von 16-Methylprednisolon die geringste (um 30 %), nach Dexamethason eine deutlichere (um 60 %) und nach Betamethason die ausgeprägteste Reduzierung der Cortisolsekretion um über 80 %.

Von KAUPPILA (44) wurde nach Dexamethason-Behandlung ein Cortisolabfall auf 50 % der Ausgangskonzentration gemessen. Cortisolspiegelveränderungen um minus 87 % nach Applikation von 2 x 12 mg Betamethason wurden von LIGGINS (60), ein nur halb so großer Abfall (-42 %) wurde nach 8 mg Betamethason von STRECKER (92) beobachtet.

Ähnlich wie bei anderen Autoren (28,29,60) fiel auch bei uns die Konzentration des Cortisols nach der ersten Betamethasonbehandlung auf durchschnittlich 15 % des Ausgangswertes.

Nur in einem Fall (5) bestand eine wesentlich geringere Cortisolabnahme um 33 %, wobei aber ein schon vor der Betamethasonbehandlung niedriger Cortisolspiegel (51,1 ng/ml gegenüber 333,8 ng/ml im Durchschnitt) auffallend war. Möglicherweise war durch die zuvor begonnene i.v. Tokolyse mit Fenoterol bereits ein Cortisolabfall bewirkt worden, wie in der Literatur mehrfach beschrieben wurde (17,45). Erwähnenswert ist auch die mit -50 % bzw. -6% deutlich geringere Cortisolsuppression in zwei weiteren Fällen (7 und 8), bei denen die Glucocorticoidprophylaxe nur 18 Stunden mit 4 mg Betamethasonphosphat bzw. 36 Stunden vor der Geburt mit 6 mg Betamethason in Depotform durchgeführt worden war, und die Kontrollbestimmungen unmittelbar vor oder bei der Geburt erfolgten. Besonders deutlich zeigt der Cortisolkonzentrationsverlauf bei Patientin 7, daß die supprimierte Cortisolsekretion wohl unter dem Streß der operativen Entbindung wieder zunimmt, die Suppressionswirkung demnach wieder aufgehoben ist. Dies ist insofern von Bedeutung, als gezeigt wird, daß der mütterliche Organismus bereits wenige Stunden nach der Glucocorticoidapplikation in der Lage ist, auf den Geburtsstreß adäquat zu reagieren.

Nach zweimaliger Betamethasoninjektion (je 6 mg in Depotform) 48 Stunden vorher und nochmal kurz vor Geburtsbeginn scheint allerdings der unter der Geburt zu erwartende Cortisolanstieg (42) auszubleiben (siehe Fall 6). Inwieweit Dosierung, Häufigkeit der Glucocorticoidgaben und Arzneizubereitung - leicht wasserlöslicher Betamethason-phosphatester (4mg in einer Ampulle Celestan^R solubile) oder Depotpräparat bestehend aus Betamethasonphosphat - und schwer hydrolysierbarem Betamethasonacetatanteil (zusammen ca. 6 mg freies Steroid in der Ampulle Celestan^R Depot) - das Ausmaß der Cortisolsuppression verändern, läßt sich an unserer kleinen Fallzahl nicht statistisch sichern, zumal in der Schwangerschaft und unter der Geburt eine Vielzahl von Faktoren wirksam ist (z.B. EPH-Gestose, Streß bei vorzeitiger Wehentätigkeit, Tokolytika, Geburtsstreß), die endokrine Parameter beeinflussen.

Untersuchungen an männlichen Testpersonen haben ergeben, daß der initiale Abfall des endogenen Cortisolspiegels bei unterschiedlichen Dosierungen (bereits ab 2 mg) leicht und schwer löslicher Betamethasonester als Einzelsubstanzen, wie auch als Kombination gleich verläuft (67). Dabei wird in den ersten Stunden nach der Injektion nur die sehr steroid-sensible, impulsartige Cortisolsekretion unterdrückt, während die träge reagierende, basale Sekretion erst nach 12 Stunden supprimiert wird. Diese totale Suppression hält bei Betamethason in Depotform ca. 12 bis 48 Stunden an, anschließend besteht noch eine partielle Hemmung der Cortisolsekretion für 3 - 7 Tage (67).

Unsere Ergebnisse zeigen einen ähnlichen Cortisolkonzentrationsverlauf mit ausgeprägter Suppression nach 8 - 24 Stunden und Wiederanstieg mit Erreichen relativer Konzentrationsmaxima nach 3 - 5 Tagen (siehe Fälle 1 - 4) und bestätigen damit die Gültigkeit der vorerwähnten Untersuchungen auch in der Schwangerschaft.

Unter der Geburt scheint die Reaktion auf exogene Glucocorticoide eine Änderung zu erfahren, wie Versuche von JOLIVET zeigen (42). Die Infusion von 4 mg Dexamethason, eine Dosis, die außerhalb der Gravidität oder vor der Geburt eine Blockade der Achse Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinde bewirkt, zeigte keinen Einfluß auf den Cortisolanstieg unter der Geburt. Als Erklärung für diese unterschiedliche Reaktionsweise wird eine veränderte Sensibilität des Rückkopplungssystems oder eine andersartige Stimulation der Cortisolproduktion angenommen (42). In gleicher Weise dürfte der von uns beobachtete nur geringe Cortisolspiegelabfall nach Betamethasoninjektion kurz vor Geburtsbeginn zu verstehen sein.

Zwischen fetalem und maternem Serumcortisolspiegel besteht unter physiologischen Bedingungen keine strenge Abhängigkeit, da ACTH nicht plazentagängig ist, am Ende der Schwangerschaft 75 % der Cortisolsekretion vom Feten selbst stammen und mütterliches Cortisol ganz überwiegend durch eine hohe plazentare 11 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase-Aktivität zu Cortison oxidiert wird (6,71,72,88,98). Die Konversion in das biologisch wenig aktive Cortison verhindert die, bei der Menge des die Plazenta erreichenden mütterlichen Cortisols - ersichtlich aus unseren Angaben über die hohe Cortisolkonzentration im RPS - zu erwartende Suppression der endogenen fetalen Nebennierenrindensekretion. Erst durch exogene Zufuhr und möglicherweise auch unter starkem Streß ist mit einem wesentlichen Cortisoltransfer in den fetalen Kreislauf zu rechnen (71,72,88,98). Für synthetische

Corticoide, z.B. Dexa- und Betamethason, konnte gezeigt werden, daß sie im mütterlichen Serum, Umbilikalarterien- und Umbilikalvenenblut sowie in der Amnionflüssigkeit in annähernd gleicher Konzentration vorliegen (1,75). In welchem Ausmaß das fetale Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System durch solche biologisch hochaktiven Corticoide gehemmt wird, läßt sich am fetalen Cortisolspiegel nicht abschätzen, da dieser einer Bestimmung erstmals im NS-Blut zugänglich ist und durch die vorausgehende Geburt sehr unterschiedlich beeinflußt werden kann. Beispielsweise bei durch primären Kaiserschnitt entbundenen Neugeborenen lassen sich niedrigere Cortisolkonzentrationen messen als bei vaginal geborenen Kindern (42,71,98).

Erhöhter Geburtsstreß angezeigt durch Mekoniumabgang, erniedrigten Apgarscore und vaginale, operative Entbindungsverfahren (z.B. Forzepsanwendung) bewirkt eine im Vergleich zu Normalgeburten bis um das Doppelte erhöhte fetale Cortisolsekretion (42,52,71,77). Für eine peripartal noch wirksame NNR-Suppression ergibt sich nach unseren Untersuchungen kein Anhalt, da die im Nabelarterienblut gemessenen Cortisolkonzentrationen in der Größenordnung liegen, die in der Literatur bei Anwendung vergleichbarer radioimmunologischer Bestimmungsmethoden angegeben wird und ein verstärkter mütterlicher Cortisoltransfer bei Fehlen einer signifikanten arteriovenösen Konzentrationsdifferenz ausgeschlossen werden kann (42,71,73,77,93). Da bei Frühgeborenen, die später ein RDS entwickelten, besonders niedrige Cortisolspiegel festgestellt wurden, scheint eine ungestörte Corticoidsekretion für die Lungenreife von entscheidender Bedeutung zu sein (73,93).

Zwischenzeitlich liegt aber durch die Glucocorticoidapplikation eine weitestgehende Blockade der fetalen NNR vor, die - wenn auch nicht direkt an einer abgesunkenen Cortisolkonzentration im fetalen Blut meßbar - am erniedrigten Serumöstriolspiegel im mütterlichen peripheren Venenblut abzulesen ist. Entsteht doch Östriol dem fetoplazentaren Syntheseweg mit 16α -DHEA als Ausgangssubstanz, die in der fetalen Nebennierenrinde synthetisiert wird.

Übereinstimmend mit Angaben von SIMMER (89) nach Injektion von 150 mg Cortisol zeigen unsere Bestimmungen einen Abfall der 16α -DHEA-Konzentration im mütterlichen Venenblut um durchschnittlich 60 % nach Verabreichung von Betamethason.

In der Folge dieses Rückganges der fetalen Steroidpräkursorensynthese nimmt die Östriolsekretion in den mütterlichen Kreislauf rapide ab, wie alle hier vorgenommenen Untersuchungen zeigen. Bei einem Absinken des

Östriolspiegels bereits 4 Stunden nach der Betamethasoninjektion (Fall 7) muß auf eine rasche diaplazentare Passage des Glucocorticoids geschlossen werden.

Das Ausmaß der Abnahme des Östriolspiegels im mütterlichen Serum wird in der Literatur unterschiedlich hoch angegeben und ist insbesondere wegen der verschiedenen Glucocorticoide und Dosierungsschemata, die zur Anwendung kamen, schwer vergleichbar.

Eine verminderte mütterliche Urinöstrogenausscheidung nach Glucocorticoidbehandlung in der Schwangerschaft wurde erstmals 1968 von BROWN und Mitarbeitern veröffentlicht (9).

Erste systematische Untersuchungen über die Veränderungen der maternalen Serumöstriolkonzentration nach ACTH-Stimulation und exogener Cortisolzufuhr liegen von SIMMER (88) vor, der einen Östriolabfall um 67 % nach Injektion von 150 mg Cortisol angibt.

KAUPPILA (44) berichtet über einen um 28 % verminderten Östriolspiegel nach Dexamethasonmedikation (insgesamt 24 mg verteilt über 3 Tage).

Nach Betamethasonbehandlung in Dosierungen von 8-28 mg innerhalb von 48 Stunden ist aus der Literatur einheitlich ein Absinken des maternalen Serumöstriolgehaltes auf 30 - 50 % der Ausgangskonzentration zu entnehmen (18,23,90,92).

Die Arbeitsgruppe um GERNER und HALBERSTADT (28,29) zeigt, daß abhängig vom verabreichten Glucocorticoid - äquivalente Dosen von Beta-, Dexamethason und 16-Methylprednisolon - entsprechend dem ACTH - und Cortisolverhalten auch eine unterschiedlich starke Reduzierung der Östriolsekretion um 70 %, 40 % bzw. 20 % erfolgt.

Eine derart gleichmäßige Abnahme des Östriolserumspiegels nach Betamethasongabe liegt in unserem Kollektiv nicht vor. Der Östriolabfall schwankt individuell zwischen 97 % und 8 % bei einer durchschnittlichen Reduzierung um 45 %. Dabei ist von Bedeutung, daß unsere Untersuchungen unter klinischen Bedingungen erfolgten, d.h. die Membransyndromprophylaxe mußte meist akut durchgeführt werden:

1. ohne Berücksichtigung der Tagesschwankungen der zu bestimmenden Hormonparameter
2. teilweise zusammen mit dem Beginn einer intravenösen Tokolyse mit Fenoterol
3. gleichzeitig mit einer drastischen Änderung der Lebensumstände (Klinikaufnahme und sofortige strengste Bettruhe).

Während in den zitierten Studien die Blutabnahmen nur zu einem bestimmten Zeitpunkt erfolgten, Glucocorticoide z.T. nur zu Untersuchungszwecken

ohne Wehentätigkeit vor einer primären Sectio caesarea am Geburtstermin verabreicht wurden (88,89,92) oder zwischen dem Beginn einer wegen vorzeitiger Wehen erforderlichen Fenoteroltokolyse und der Betamethasongabe ein zweitägiger Abstand abgewartet wurde (23). Der besonders markante Abfall der Östriolserumkonzentration um 80 % bzw. 78 % in Fall 1 und 2 nach Betamethasonprophylaxe und simultanem Tokolysebeginn dürfte eine Überlagerung des initialen, β -sympatikomimetika-induzierten Effektes und der Betamethasonwirkung darstellen (23,53,106).

Die weitere Betamethasongabe unter der laufenden Tokolyse in Fall 2 führt dann nur noch zu einer geringeren Reduzierung des Östriolspiegels um 52 %.

Die schwere Gestose in Fall 8, die auch wegen der negativen Auswirkungen auf die fetoplazentare Einheit zur vorzeitigen Entbindung Anlaß gab, ist für den ausgeprägten Östriolabfall um 86 % mit verantwortlich.

Auffällig ist, daß bei bevorstehender Geburt mütterliche und fetale Nebennierenrinde beträchtlich stimuliert sind, wie aus dem, trotz vorangegangener Betamethasonprophylaxe wenig supprimierten, relativ hohen Cortisolspiegel im mütterlichen Venenblut und besonders im Nabelarterienblut ersichtlich ist. Demnach ist eine Dissoziation der fetalen Sekretionsrate für Cortisol und Östriol eingetreten. Da eine verminderte Leistung der fetalen NNR bei erhöhtem Cortisolniveau ausgeschlossen werden kann, ist auch mit einer unverminderten Bereitstellung des Östrogenpräkursors DHEA zu rechnen. Weil aber für die zur Östriolsynthese erforderlichen Redox- und Hydroxylierungsreaktionen die sulfokonjugierten den freien Steroiden vorgezogen werden (86), wird gefolgert, daß die Sulfurylierungsreaktion den limitierenden Faktor für die Bildung von DHEA-S und 16α -DHEA-S und somit der Östriolsynthese darstellt.

Eine Hemmbarkeit der Sulfurylierungsreaktion durch chronische Sauerstoffminderversorgung des Feten im Falle von Risikoschwangerschaften (z.B. EPH-Gestose und Diabetes mellitus) kann als Erklärung für die dann eintretende Erniedrigung des Östriolspiegels im mütterlichen Serum angenommen werden, deren Ausmaß vom Schweregrad der Erkrankung und damit der fetalen Gefährdung abhängt.

Der Zeitraum, in dem dieser biochemische Parameter zur Zustandsdiagnostik der fetoplazentaren Einheit auf Grund der glucocorticoidbedingten Hemmung der fetalen Präkursor-synthese nicht herangezogen werden kann, ist außerordentlich variabel. Die Literaturangaben über die Suppressionsdauer nach Anwendung von Betamethason in allerdings nicht einheitlicher Dosierung schwanken zwischen 4 Tagen und 3 Wochen (18,23,27,70,85,87).

Von GENNSER (27) wird nach Injektion von täglich 12 mg Betamethason in der Depotform über 3 Tage eine mindestens 3 Wochen lang reduzierte Östriol-ausscheidung im mütterlichen Urin beobachtet, hingegen nur eine einwöchige geringere Östrioldepression nach Verabreichung von kurzwirkendem Betamethasonphosphat (8 mg täglich über 3 Tage). Unsere Ergebnisse spiegeln diese großen individuellen Variationen wider: Mehr als 25-tägige Suppression des Östriolspiegels nach einer einmaligen Injektion von nur 4 mg leicht löslichem Betamethasonphosphat in Fall 1 und eine nur 3 Tage dauernde geringe Östriolabnahme nach 2 x 6 mg des Betamethasondepotpräparates in Fall 5. Es ist anzunehmen, daß dabei durch Sedierung der Patientin und konsequente Bettruhe eine Verbesserung des utero-plazentaren Sauerstoffangebotes und somit eine höhere Umsatzrate der Sulfurylierungsreaktion erreicht werden kann.

Der nur noch geringe Abfall des Östriolniveaus nach Betamethasongabe in Fällen, in denen bereits ein niedriger Serumöstriolspiegel als Hinweis auf eine fetale Mangelversorgung vorliegt, läßt sich in diesem Zusammenhang erklären, da dann nicht die Präkursor-synthese, sondern wahrscheinlich die Sulfatbildung der begrenzende Faktor ist, wie dies bereits für peripartale Risikosituationen gefordert wurde (52).

Entsprechend dieser Reaktionsweise ist auch ein doppelt so starker Östriolabfall nach der 2. Betamethasonbehandlung in Fall 3 zu verstehen, nachdem zwischenzeitlich der fetale Zustand durch eine intrauterine Transfusion verbessert wurde und anschließend die nach der 1. Betamethasongabe nur wenig erniedrigte materne Serumöstriolkonzentration über das Ausgangsniveau hinaus angestiegen war.

Unter Berücksichtigung dieser Zusammenhänge wird klar, daß die stets kontrovers diskutierte Frage, ob mütterliche oder fetale NNR durch die exogene Corticoidzufuhr stärker supprimiert werden, nicht allein durch einen Vergleich zwischen Höhe und Dauer des Abfalls von Östron- und Östradiol-17 β -Konzentration einerseits und Östriolspiegel andererseits beantwortet werden kann.

Übereinstimmend mit KAUPPILA (44) besteht in unserem Kollektiv nach der Glucocorticoidmedikation eine geringfügig stärkere Suppression der materno-plazentaren Steroide Östron und Östradiol-17 β mit Ausnahme der Fälle 1 und 2 mit simultanem Tokolysebeginn.

Von STRECKER (92) wird wegen eines stärkeren ACTH-Abfalles im NS-Blut als im maternen Venenblut eine ausgeprägtere Hemmung der fetalen NNR angenommen.

Die Progesteronsekretion als typische plazentare Syntheseleistung bleibt wegen der Unabhängigkeit von mütterlicher und fetaler Nebennierenrinden-

funktion durch Glucocorticoide und ACTH unbeeinflusst (56,104), wie unsere Ergebnisse bestätigen.

Die Langzeitcorticoidtherapie in Fall 10 hat zu einer ausgeprägten 16α -DHEA- und folglich Östriol-suppression im gesamten Beobachtungszeitraum der vier letzten Schwangerschaftswochen geführt.

Eine Suppression des kindlichen Cortisolspiegels ließ sich weder im Nabelarterienblut noch bei Kontrollen während der ersten Lebenstage feststellen. Nach Untersuchungen an Neugeborenen nach antepartaler Glucocorticoidtherapie von GENNSER (27) und METZE (65) ergaben sich keine Hinweise für eine Insuffizienz der kindlichen NNR bei normalem Cortisolanstieg im ACTH-Belastungstest.

Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung, vor allem der Geschlechtsdifferenzierung durch einen lange Zeit supprimierten Östriolspiegel besonders bei Dauermedikation mit Glucocorticoiden wäre denkbar, da - unter Zuhilfenahme der modernen Rezeptoretheorie - der hohen Östriolkonzentration in der späten Schwangerschaft eine, die feminisierende Wirkung des biologisch aktiveren, maternalen Östradiol- 17β antagonistisierende Funktion zugeschrieben werden könnte (52).

Wie sich bei dem seltenen Sulfatasemangel der Plazenta zeigen läßt, ist diese Gefahr nicht sehr wahrscheinlich, da trotz der hier andauernd extrem niedrigen Östriolkonzentration durchweg gesunde Kinder geboren werden (99).

Auch wenn diese Auswirkungen nach der Kurzzeitanwendung von Glucocorticoiden zur Membransyndromprophylaxe viel weniger gravierend sind, wäre die Entwicklung von Substanzen zur Induktion der Lungenreife ohne Suppression der Nebennierenrindenfunktion wünschenswert. Versuche in dieser Richtung mit einem Abkömmling des Bromhexins haben leider enttäuscht (63).

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. 84 schwangere Patientinnen, die überwiegend wegen vorzeitiger Wehentätigkeit Betamethason zur Membransyndromprophylaxe erhalten hatten, wurden erfaßt. Im Vergleich der 68, trotz tokolytischer Therapie, unreif geborenen Kinder zeigt sich, daß die Frühgeborenen mit rechtzeitig (mindestens 24 Stunden antepartal) Betamethasonprophylaxe ein RDS in geringerem Ausmaß entwickelten als die mit zu kurzfristiger (weniger als 24 Stunden vor der Geburt) Glucocorticoidgabe. Zwar konnte in beiden Gruppen kein Unterschied in der RDS-Häufigkeit bei den vor der 33. Schwangerschaftswoche geborenen Kindern beobachtet werden, jedoch lag häufiger eine abgeschwächtere Verlaufsform der RDS nach rechtzeitig Glucocorticoidprophylaxe vor.
2. Bei 10 Risikoschwangeren, die Glucocorticoide zur RDS-Prophylaxe oder in einem Fall als Langzeitmedikation wegen einer Asthmaerkrankung erhalten hatten, wurden die Serumkonzentrationen der neutralen (Cortisol, 16α -DHEA, Progesteron) und phenolischen (Östron, Östradiol- 17β , Östriol) Steroide im peripheren Venenblut vor, während und nach der Glucocorticoidanwendung radioimmunologisch bestimmt. In diesen Fällen wurden darüberhinaus die Konzentrationen dieser Steroide unter der Geburt, im Nabelarterien-, Nabelvenen-, Retroplazentarblut und teilweise auch bei den Kindern gemessen.
3. Die Verabreichung synthetischer, biologisch hochaktiver Glucocorticoide im letzten Schwangerschaftsdrittel verursacht über eine Hemmung der ACTH-Sekretion eine Suppression der mütterlichen Nebennierenrinde mit Abfall des Serumcortisolspiegels um durchschnittlich 85 % bei den von uns untersuchten Risikoschwangerschaften. Dadurch ist die materno-plazentare Östron- und 17β -Östradiolsynthese, da von adrenalen Steroidpräkursoren abhängig, ebenfalls vermindert, wie der gemessene Abfall der Serumkonzentrationen dieser Steroide um 45 bzw. 43 % zeigt.
4. Die Progesteronsekretion als typische plazentare Syntheseleistung bleibt wegen der Unabhängigkeit von mütterlicher und fetaler Nebennierenfunktion

durch Betamethasongaben unbeeinflusst, wie unsere Ergebnisse bestätigen.

5. Der fetale Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Feed back-Mechanismus ist unter physiologischen Bedingungen autonom, da ACTH nicht plazentagängig ist und maternales Cortisol bei der Plazentapassage weitgehend in wenig aktives Cortison umgewandelt wird. Schematisch wird dieser Zusammenhang in Abb. 11 demonstriert.
6. Unter der exogenen Glucocorticoidzufuhr kommt es nach ungehindertem transplazentarem Übertritt zu einer ausgeprägten Hemmung der fetalen ACTH-Sekretion und folglich der Nebennierenrinden-Steroidsynthese. Dies drückt sich in einer Reduzierung der Serumkonzentrationen des "fetogenen" Steroids Östriol und seines Präkursors 16α -DHEA um durchschnittlich 45 bzw. 60 % aus. Diese Veränderungen werden schematisch in Abb. 12 dargestellt.
7. Zur biochemischen Zustandsdiagnostik der fetoplazentaren Einheit kann der Östriolspiegel nach Betamethasonanwendung in einem, wie hier gezeigt wurde, individuell zwischen einigen Tagen und 3 Wochen variierenden Zeitraum während der fetalen Nebennierenrindensuppression nicht herangezogen werden.
8. Das mütterliche Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindensystem ist auch bei vorangegangener Betamethasoninjektion nach kurzer Zeit (ca. 18 Stunden) wieder in der Lage, auf den Geburtsstreß adäquat mit einem Anstieg des Cortisolspiegels zu reagieren.
9. Für eine peripartal noch wirksame fetale Nebennierenrinden-Suppression ergibt sich kein Anhalt, da die im Nabelarterienblut gefundenen Cortisolkonzentrationen auch bei Geburten ohne vorherige Glucocorticoidprophylaxe gemessen werden.
10. Trotz verstärkter, streßbedingter Stimulation der fetalen Nebennierenrinde mit hohem Cortisolniveau - später ersichtlich im Nabelarterienblut - ist eine verminderte Östriolbildung im Sinne einer Dissoziation der Sekretionsrate für Cortisol und Östriol möglich. Zur Erklärung wird eine, durch fetale Sauerstoffminderversorgung bei Risikoschwangerschaften bedingte, Hemmbarkeit der Sulfurylierungsreaktion angenommen da für die

zur Östriolsynthese notwendigen Redox- und Hydroxylierungsvorgänge die Sulfokonjugierten den freien Steroidpräkursoren vorgezogen werden.

11. Die Bedeutung der hohen Östriolsekretion in der späten Gravidität ist noch nicht vollkommen geklärt, doch könnte - unter Zuhilfenahme der modernen Rezeptortherorie - dem Östriol eine, die feminisierende Wirkung des biologisch aktiveren, aber niedriger konzentrierten, materalen Östradiol-17 β antagonisierende Funktion zugeschrieben werden. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung, vor allem der Geschlechtsdifferenzierung, durch einen besonders nach Dauermedikation mit Glucocorticoiden, lange Zeit erniedrigten Östriolspiegel wäre deshalb denkbar.

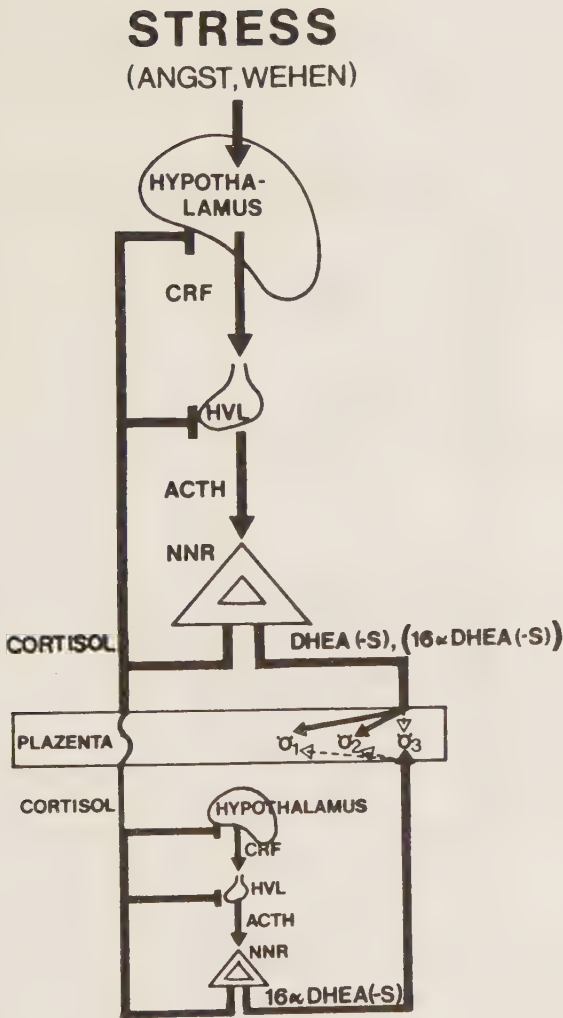


Abb. 11: Schematische Abbildung der Zusammenhänge zwischen mütterlichem (oben) und fetalem (unten) Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen (HVL)-Nebennierenrinden (NNR)-Feed back-Mechanismus und dessen Einfluß auf die materno-plazentare (Ö_1 -Östron, Ö_2 -Östradiol-17ß) bzw. feto-plazentare (Ö_3 =Östriol) Steroidsynthese unter physiologischer Belastung.

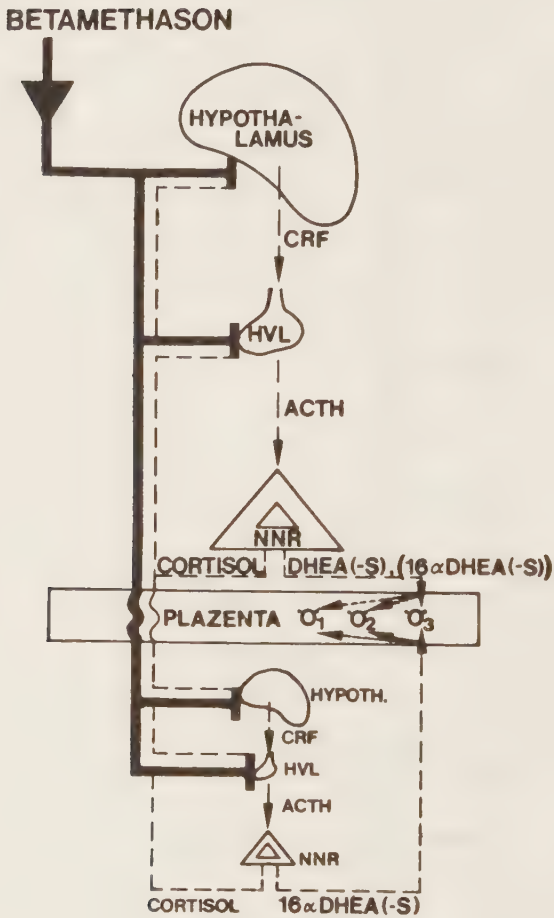


Abb. 12: Graphische Darstellung der Auswirkungen exogener Glucocorticoidzufuhr auf das mütterliche (oben) und fetale (unten) Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen (HVL)-Nebennierenrinden (NNR)-System und folglich auf die materno-plazentare (Ö_1 =Östron, Ö_2 =Östradiol-17 β) bzw. feto-plazentare (Ö_3 =Östriol) Steroidbildung.

F. LITERATUR

1. ANDERSON ABM, GENNSER G, JEREMY JY, OHRLANDER S, SAYERS L, TURNBULL AC (1977) Placental transfer and metabolism of betamethasone in human pregnancy. *Obstet. Gynec.* 49:471
2. AVERY ME, MEAD J (1959) Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease.
Am.J.Dis.Child. 97:517-523
3. AVERY ME (1975) Pharmacological Approaches to the Acceleration of Fetal Lung Maturation.
Br.Med. Bull. 31:13-17
4. BALAZS R, COTTERELL M (1972) Effects of hormonal state on cell numbers and functional maturation of the brain.
Nature 236:348
5. BEISCHER NA, BROWN JB (1972) Current status of estrogen assays in obstetrics and gynecology. II. Estrogen assays in late pregnancy.
Obstet. gynec. Surv. 27:303-343
6. BEITINS IZ, BAYARD CJ, ANCES IG, KOWARSKI A, MIGEON CJ (1973) The metabolic clearance rate, blood production, interconversion and transplacental passage of cortisol and cortisone in pregnancy near term.
Pediatr.Res. 7:509
7. BOLTE A, KOPPER U (1973) Die perinatale Mortalität
Arch.Gynäk. 213:307
8. BROWN BJ, GABERT HA, STENCHEVER MA (1975) Respiratory Distress Syndrome, Surfactant Biochemistry, and Acceleration of Fetal Lung Maturity: A Review.
Obstet. Gynecol. Survey 30:71-90
9. BROWN JB, BEISCHER NA, SMITH MA (1968) Excretion of urinary oestrogen in pregnant patients treated with cortisone and its analogues.
J.Ob stet, Gynecol. Br.Commonw. 75:819-828
10. BURKE RE, LUNDY LE, 'SISSEON FTR and JAHAD FM (1973) Pulmonary Surfactant. Is the Fetal Adrenal Necessary?
Am.J.Obstet. Gynecol. 41:833-836

11. CASPI E, SCHREYER P et al (1976) Prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants by antepartum glucocorticoid therapy.
Br.J.Obstet. Gynaecol. 83:187
12. CLEMENTS JA (1961) Pulmonary surface tension and alveolar stability
J.Appl.Physiol 16:444
13. DE LEMOS Ra, SHERMATA DW, KNELSON JH, KOTAS R and AVERY ME (1970)
Acceleration of appearance of pulmonary surfactant in the fetal lamb
by administration of corticosteroids.
Am.Rev.Respir.Dis. 102:459-461
14. DICZFALUSY E (1969) Steroidmetabolism in the human foeto-placental unit.
Excerpta Med. Intern. Congr. Ser.No. 183, Amsterdam, p.65
15. DICZFALUSY E, MANCUSO S (1969) Oestrogen metabolism in pregnancy.
In: KLOPPER A, DICZFALUSY E (eds) Foetus and Placenta.
Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 191
16. DICZFALUSY E (1974) Endocrine function of the human fetus and placenta.
Am.J.Obstet.Gynecol. 119:419
17. DIETRICH A (1981) Verhalten der Cortisol- und Progesteronkonzentration
im Serum Schwangerer unter der Behandlung mit Fenoterol.
Inaugural-Dissertation, München
18. DIETRICH K, STEFAN M, KREBS D (1978) The effect of betamethason therapy
on the L/S-ratio in amniotic fluid.
J. Perinat. Med. 6:22-27
19. EWERBECK H, HELWIG H (1972) Treatment of idiopathic respiratory distress
with large doses of corticoids.
Pediatrics 49:467
20. FARRELL PM, ZACHMAN RD (1972) Enhancement of lecithin synthesis and lung
phosphorylcholine glyceride transferase activity in fetal rabbit lung
after corticosteroid administration.
Pediatr. Res. 6:337

21. FARRELL PM, ZACHMAN RD (1973) Induction of cholin phosphotransferase and lecithin synthesis in fetal lung by corticosteroids.
Science 179:297-298
22. FRANCE JT, SEDDON RJ and LIGGINS GC (1973) A study of a pregnancy with low estrogen production due to placental sulfatase deficiency.
J.Clin. Endocr. 36:1
23. FRIEDRICH E, ETZRODT A (1978) Zustandsdiagnostik der fetoplazentaren Einheit unter Tokolyse und Lungenreifebehandlung.
In: JUNG H, FRIEDRICH E (eds) Fenoterol bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatalogie. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 40-44
24. GABBE SG, HAGERMANN DD (1978) Clinical Application of Estriol Analysis.
Clin. Obstet. Gynecol. 21:353-362
25. GABBE SG, QUILLIGAN EJ (1981) General Obstetric Management of the Diabetic Pregnancy.
Clin. Obstet. Gynec. 24:91-105
26. GENNSER G, OHRLANDER S, ENEROTH R (1976) Fetal cortisol and the initiation of labour in the human
In: The Fetus at Birth, Ciba Foundation Symposium 47, Elsevier, Amsterdam
27. GENNSER G (1978) Nebenwirkungen der pränatalen Kortikoidtherapie.
In: SCHMIDT E, DUDENHAUSEN JW, SALING E (eds) Perinatale Medizin, Bd. VII. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 170-172
28. GERNER R, HALBERSTADT E, SCHUHMANN R (1979) Veränderungen der Steroidbiosynthese unter Anwendung von Glukokortikoiden und Tokolytika.
Arch.Gynecol. 228:141-143
29. GERNER R, HALBERSTADT E (1980) Das Verhalten endokriner Parameter unter der Membranprophylaxe mit Glukokortikoiden.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 184:262-266
30. GLUCK L, MOTOYAMA EK, SMITS HL, KULOVICH MV (1967) The biochemical development of surface activity in mammalian lung. I. The surface active lecithin in the lung of the developing rabbit fetus.
Pediatr. Res. 1:237

31. GLUCK L, KULOVICH MV, EIDELMAN AJ, CORDERO L, KHAZIN AF (1972) Bio-chemical development of surface activity in mammalian lung. IV. Pulmonary lecithin synthesis in the human fetus and newborn and etiology of the respiratory distress syndrome.
Pediatr. Res. 6:81
32. GLUCK L (1976) Fetal Maturity and Amniotic Fluid Surfactant Determinations.
In: SPELLACY WN (ed) Management of the High-Risk Pregnancy, University Park Press, Baltimore, pp 189-207
33. GOEBEL R, KUSS E (1977) Estrogens and Progesterone and other Biochemical Parameters in Pathological Pregnancies.
Res. Steroids 7:465-473
34. GOEBEL R (1978) Biochemical Parameters for Surveillance of High-Risk Pregnancies
Hormon Res. 9:339-364
35. GOEBEL R (1978) Östriolbestimmung im Serum. Eine Überwachungsmethode bei Risikoschwangerschaften.
Gynäkolog. Praxis 2:7-18
36. GUMBINAS M, ODA M, HUTTENLOCHER P (1973) The effects of corticosteroids on myelination of the developing rat brain.
Biol. Neonate 22:355-366
37. HALBERSTADT E, GERNER R und SCHUHMAN R (1977) Untersuchungen zur Prophylaxe des hyalinen Membransyndroms.
In: HUSSLEIN H, BECK A, STOPFER H, SCHALLER A (eds) Gynäkologie und Geburtshilfe, Forschungen und Erkenntnisse.
Verlag Egermann, S. 617-621
38. HALBERSTADT E, GERNER R (1979) Die biochemische Organreifeung des Feten und ihre Induktion.
Z. Geburtsh. und Perinat. 183:1-11
39. HALLIDAY R and BUTTLE HRL (1968) The effects of cortisone acetate on the length of the gestationperiod and the survival of fetal scottish Blackface lambs.
J. Endocr. 41:447

40. HOHLWEG-MAJERT P, KAUERT S (1975) Die Frühgeburt nach der Entbindung, Morbidität und Mortalität.
Z. Geburtsh.Perinat. 179:267
41. HOTER KA (1967) Mütterliche und Perinatale kindliche Letalität.
In: KÄSER O, FRIEDBERG V, OBER KG, THOMSEN K, ZANDER J. (eds)
Gynäkologie und Geburtshilfe Bd. II, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 1143
42. JOLIVET A, BLANCHIER H, GAUTRAY JP (1974) Blood cortisol variations during late pregnancy and labor.
Am.J. Obstet Gynecol. 119:775-783
43. JUNG H, (1975) Die Frühgeburt
Gynäkologe 8:176-185
44. KAUPPILA A, JOUPPILA P, KARVONEN P, TUIMALA R and YLIKORKALA O (1976)
Effect of Dexametasone on Blood Levels of ACTH, Cortisol, Progesterone, Estradiol and Estriol during Late Pregnancy.
Int. J. Gynaecol. Obstet. 14:177-181
45. KAUPPILA A TUIMALA R, et al. (1977) Über die endokrinen und metabolischen Wirkungen von Isoxsuprine und Ritodrine.
in: HUSSLEIN H, BECK A, STOPFER H, SCHALLER A (eds) Gynäkologie und Geburtshilfe, Forschungen und Erkenntnisse. Verlag Egermann, S. 193-197
46. KELLER PJ (1976) Progesterone and Pregnanediol.
In KELLER PJ (ed) Biochemical Methods for Monitoring Risk Pregnancies, Contr. Gyn. Obstet. Vol.2, Karger, Basel, pp 75-91
47. KEUTH U (1972) Atemnotsyndrom (Membransyndrom) - Referat aus der Sicht des Klinikers.
In: SALING E, SCHULTE FJ (eds) Perinatale Medizin Bd. II, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 271-275
48. KNAPSTEIN P, MELCHERT F (1978) Biochemische Überwachung der Risikoschwangerschaft
Gynäkologe 11:151-164

49. KORDS H, BRANDAU H, SCHEITZA E, RODT CH (1978) Diurese und Östrogen-ausscheidung unter Tokolyse mit Fenoterol.
In: JUNG H, FRIEDRICH E (eds) Fenoterol bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatalogie, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 51-52
50. KOTAS RV, AVERY ME (1971) Accelerated appearance of pulmonary surfactant in fetal rabbit.
J. Appl. Physiol. 30:358
51. KOTAS RV (1972) The estimation of perinatal pulmonary maturity: commentary.
J. Pediatr. 81:2,378
52. KUMMER U (1981) Neutrale und phenolische Steroide in mütterlichen und fetalen Kompartimenten in der Peripartalperiode von Schwangerschaften mit operativer Entbindung.
Inaugural - Dissertation, München
53. KONZIG HJ, GEIGER W (1976) Estrogens.
In: KELLER PJ (ed) Biochemical Methods for Monitoring Risk Pregnancies. Contr. Gynec. Obstet. Vol. 2, Karger, Basel, pp 2-74
54. KUSS E, GOEBEL R (1972) Determination of estrogens by radioimmunoassay with antibodies to estrogen-C6-conjugates; I. Synthesis of estrone-, estradiol-17 β - and estriol-6-albumin conjugates.
Steroids 19: 509
55. KUSS E, GOEBEL R, ZANDER J (1974) Hormone determination in the management of pregnancies at risk.
In: SCHOLLER R (ed) Hormonal investigations in human pregnancies. Editions Sepe, Paris, pp 557-573
56. KUSS E (1974) Klinisch-chemische Untersuchungen zur Überwachung der gefährdeten Schwangerschaft.
Gynäkologe 7:124-150

57. KUSS E, GOEBEL R (1976) Östrogenbestimmung in der Schwangerschaft
J. Clin.Chem.Clin. Biochem. 14:549-556
58. LIEDTKE B, JUNG H, AGORASTOS T (1978) Zur pränatalen Förderung der fetalen Lungenreife durch Betamethason.
In: SCHMIDT E, DUDENHAUSEN JW, SALING E (eds) Perinatale Medizin Bd. VII, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 246-248
59. LIGGINS GC (1969) Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids
J. Endocr. 45:515
60. LIGGINS GC, HOWIE RN (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress Syndrome in premature infants.
Pediatrics 50:515-525
61. LIGGINS GC, HOWIE RN (1974) The prevention of RDS by maternal Steroid therapy
In: GLUCK L (ed) Modern Perinatal Medicine. Chicago, Year Book Medical, pp 415-424
62. LOEWENICH V von (1978) Wirksamkeit der Kortikoidprophylaxe.
In: SCHMIDT E, DUDENHAUSEN JW, SALING E (eds) Perinatale Medizin Bd. VII, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 168
63. LORENZ U (1978) Ergebnisse der pränatalen Lungenreifeförderung
In: SCHMIDT E, DUDENHAUSEN JW, SALING E (eds) Perinatale Medizin B VII, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 169
64. MANGO D, MONTEMURRO A, SCIRPA P, BOMPIANI A, MENINI E (1978) Four cases of pregnancy with low estrogen production due to placental enzymatic deficiency.
Eur. J.Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 8:65
65. METZE H, ROTH R, CRIEGERN T v., BRANDAU L, BRANDAU H (1978) Über den Einfluß der antenatalen Cortisontherapie auf den Plasmacortisolspiegel des Neugeborenen.
In: SCHMIDT E, DUDENHAUSEN JW, SALING E (eds) Perinatale Medizin Bd. VII, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 244-245

66. MIGEON CJ, BERTRAND J, GEMZELL CA (1961) The transplacental passage of various steroid hormones in midpregnancy
Recent Prog.Horm.Res. 17:207
67. MÜLLMANN H, BIGALKE CH, GROSS A, WAGNER H (1977) Klinisch-pharmakologische Aspekte unterschiedlicher Betamethason-Kristallsuspensionen.
Fortschr. Med. 95:1-7
68. MORRISON JC, WHYBREW WD, BUCOVAZ ET et al. (1978) Injektion of corticosteroids into mother to prevent neonatal distress syndrome.
Am.J.Obstet.Gynecol. 131:358
69. MORRISON JC, SCHNEIDER JM, WHYBREW WD, BUCOVAZ ET (1980) Effect of Corticoids and Fetomaternal Disorders on the L:S Ratio.
Obstet.Gynecol. 56:583-590
70. MUND-HOYM S, NIESEN M, SCHANDER K (1977) Zur Prophylaxe des idiopathischen Atemnot-Syndroms.
Fortschr. Med. 95:495-500
71. MURPHY BEP (1973) Does the human fetal adrenal play a role in the parturition?
Am.J.Obstet. Gynecol. 115:521-525
72. MURPHY BEP, CLARK SJ, DONALD IR, PINSKY M, VEDADY D (1974) Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus.
Am.J.Obstet.Gynecol. 118:538-541
73. MURPHY BEP (1974) Evidence of cortisol deficiency at birth in infants with the respiratory distress syndrome.
J.Clin.Endocrinol. Metab. 38:158
74. NEERGARD K v. (1929)
Z. gesamte Exp. Med. 66:373-394
75. OSATHANONDH R, TULCHINSKY D et al.(1977) Dexamethasone levels in treated pregnant women and newborn infants
J.Pediatr. 90:617

76. PEETS EA, STAUB M, SYMCHOWICZ S (1969) Plasma Binding of Betamethason-³H, Dexamethason-³H and Cortisol-¹⁴C.
Biochem.Pharmacol. 16:1655
77. POKOLY TB (1973) The role of cortisol in human parturition.
Am.J.Obstet.Gynecol. 117:549-553
78. RAMZIN MS (1978) Erfahrungen mit der Lungenreifeförderung durch Kortikoide.
In: SCHMIDT E, DUDENHAUSEN JW, SALING E (eds) Perinatale Medizin Bd VII,
Thieme Verlag, Stuttgart, S. 163-167
79. RAMZIN MS (1982) Kortikoide zur Förderung der Lungenreife.
Gynäkologie 15: 145-147
80. REYNOLDS EOR (1975) Management of hyaline membrane disease.
Br.Med. Bull. 31:18-24
81. REINISCH JM, SIMON NG, LARON PM, GANDELMAN R (1978) Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth.
Science 202:436
82. SCHACHINGER H, HOFFBAUER H, HARDENBERG C v. et al. (1978) Kritische Bemerkungen zur Prophylaxe des Atemnotsyndroms.
In: SCHMIDT E, DUDENHAUSEN JW, SALING E (eds) Perinatale Medizin Bd VII,
Thieme Verlag, Stuttgart, S. 242 - 243
83. SCHWARZEL WC, KRUGGEL WG, BRODIE HJ (1973) Studies on the mechanism of estrogen biosynthesis VIII. The development of inhibitors of the enzyme system in the human placenta.
Endocr. 92:866
84. SCHÜNDORF H, HALBERSTADT E, GERNER R, LEOWENICH V v. (1978) Zur Prophylaxe des Hyalinmembransyndroms - Indikation und Ergebnisse.
In: SCHMIDT E, DUDENHAUSEN JW, SALING E (eds) Perinatale Medizin Bd VII,
Thieme Verlag, Stuttgart, S. 240-241

85. SCHWENZEL W, JUNG H (1975) Prä natale Behandlungsmethoden zur Vermeidung eines Atemnotsyndroms bei frühgeborenen Kindern
Gynäkologe 8:198-205
86. SCHWERS J, Eriksson G, DICZFALUSY E (1965) Metabolism of oestron and oestradiol in the human foeto-placental unit at midpregnancy.
Acta Endocr. 49:65
87. SIEBERT W, MELTINGER C (1977) Prophylaxe des Atemnotsyndroms mit Betamethason. Geburtsh. u. Frauenheilk. 37:149
88. SIMMER HH, TULCHINSKY D, GOLD EM, FRANKLAND M, GREIPEL M, GOLD AS (1974) on the regulation of estrogen production by cortisol and ACTH in human pregnancy at term.
Am.J.Obstet. Gynecol. 119:283-296
89. SIMMER HH, FRANKLAND M, GREIPEL M (1975) On the regulation of fetal and maternal 16α -hydroxydehydroepiandrosterone and its sulfate by cortisol and ACTH in human pregnancy at term.
Am.J.Obstet. Gynecol. 121:646-652
90. SOCIAS M, WIEST W, SCHMIDT R, HILTMANN WD, HÜHN N (1979) Das Verhalten von Östriol und HPL im Serum unter Tokolyse mit und ohne zusätzlicher Celestan^R-Medikation.
Arch.Gynecol. 228:157-158
91. SOUZA SW de, ADLARD BPF (1973) Growth of suckling rats after treatment with dexamethasone or cortisol. Implications for steroid therapy in the human infants.
Arch.Dis.Childh. 48:519
92. STRECKER JR, LEHMANN WD, WOLF AS, MUSCH K (1978) Suppression of the maternal and fetal pituitary-adrenocortical axis by administration of betamethasone during pregnancy.
Acta Endocrinol. (Suppl) 215:38

93. SYBULSKI S (1977) Effect of antepartum betamethasone treatment on cortisol levels in cord plasma, amniotic fluid, and the neonate.
Am .J.Obstet. Gynecol. 127:871-874
94. TABEI T, LEROY HEINRICHS W (1976) Diagnosis of placental sulfatase dificiency.
Am.J.Obstet. Gynecol. 124:409-414
95. TAEUSCH HW jr., HEITNER M, AVERY ME (1972) Accelerated lung maturation and increased survival in premature rabbits treated with hydrocortisone.
Am. Rev. Resp. Dis. 105:971-973
96. TAEUSCH HW (1975) Glucocorticoid prophylaxis for respiratory distress syndrome: A view of potential toxicity.
Pediatrics 87:617
97. TAEUSCH HW, FRIGOLETTO F et al. (1979) Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment.
Pediatrics 63:64
98. TALBERT LM, EASTERLING WE, POTTER HD (1973) Maternal and fetal levels of adrenal Corticoids in spontaneous vaginal delivery and caesarean section.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117: 554-559
99. TAYLOR NF, SHACKLETON CHL (1979) Gaschromatographic Steroid Analysis for Diagnosis of Placental Sulfatase Deficiency. A Study of Nine Patients
J.Clin.Endocr. 49:78-86
100. THANNHAUSER SJ, BENOTTI J, BONCODDO NP (1946)
J.Biol. Chem. 166:669-675
101. TIKKANEN MJ, PULKKINEN MO, ADLERCREUTZ H (1973) Effect of ampicillin treatment on the urinary excretion of estriol conjugates in pregnancy.
J. Steroid.Biochem. 4:439-440
102. TOWNSLEY JD, RUBIN EJ, CRYSTLE CK (1973) Evaluation of placental Steroid-3-Sulfatase and aromatase activities as regulators of estrogen production in human pregnancy.
Am.J.Obstet. Gynecol. 117:345

- 1o3. TULCHINSKY D (1973) Placental secretion of unconjugated estrone, estradiol and estriol into the maternal and the fetal circulation.
J.Clin. Endocr. 36:1o79
- 1o4. TULCHINSKY D, OKADA DM (1975) Hormons in human pregnancy IV. Plasma progesterone
Am J. Obstet. Gynecol. 121:293-299
- 1o5. TULCHINSKY D (1976) The Value of Estrogens in the Hig-Risk Pregnancy.
In: SPELLACY WN (ed) Management of the High-Risk Pregnancy, University Park Press, Baltimore, pp 29-47
- 1o6. UNBEHANN V, CONRADT A, SCHLOTTER CM, FRIEDRICH E et al. (1974) Verhalten der radioimmunologisch bestimmten Konzentrationen von Plasmaprogesteron und -östriol sowie Serum-HPL während Infusion von Th 1165a.
In:DUDENHAUSEN JW, SALING E (eds) Perinatale Medizin Bd V, Thieme Verlag, Stuttgart, S.65-67
- 1o7. USHER RH (1971) Clinical implications of perinatal mortality statistics.
Clin.Obstet. Gynecol. 14:885
- 1o8. WANG NS, KOTAS RV, AVERY ME, THURL-BECK WM (1971) Accelerated appearance of osmiophilic bodies in fetal lung following steroid injection.
J.Appl.Physiol. 3o.:362-365
- 1o9. WONG YL, TAEUSCH HW (1978) White blood cell changes and incidence of fever after maternal treatment with glucocorticoids.
Pediatr. Res. 12:5o1
- 11o. YOUNG BK, KLEIN SA et al. (198o) Intravenous dexamethasone for prevention of neonatal respiratory distress: A prospective controlled study.
Am.J.Obstet. Gynecol. 138:2o3-2o9
111. ZACHMAN RD (1973) Enzymes of lecithin biosynthesis in human neonatal lung.
In: VILLEE CA, VILLEE DB, ZUCKERMAN J (eds) Respiratory Distress Syndrome, New York Academic Press, pp 295-3o9

DANKSAGUNG

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn Professor Dr. R. GOEBEL, danke ich für die Oberlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung herzlichst.

Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. J. ZANDER für die Übernahme des Co-Referates danken.

Weiterhin darf ich Herrn Professor Dr. Dr. E. KUSS für die Zurverfügungstellung des Laborplatzes danken.

Frau H. JENNEN und Frau R. JOSWIG danke ich besonders für die freundliche Anleitung und Mithilfe bei der praktischen Labortätigkeit.

LEBENS LAUF

geboren am 29. Januar 1953 in München als erster Sohn von
Hans und Rosa Zwermann, geb. Langwieser, verstorben am 21.2.1953

1959 - 1964 Volksschule in Stockdorf

1964 - 1973 Gymnasium Starnberg

Juni 1973 Abitur

1973 - 1979 Studium der Human-Medizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität in München

1977 Beginn der Dissertation im Biochemischen Labor der
I. Universitätsfrauenklinik, München

Nov. 1979 Erteilung der Approbation als Arzt

Seit 1980 Assistent der Frauenklinik am Evangelischen
Krankenhaus Oberhausen

